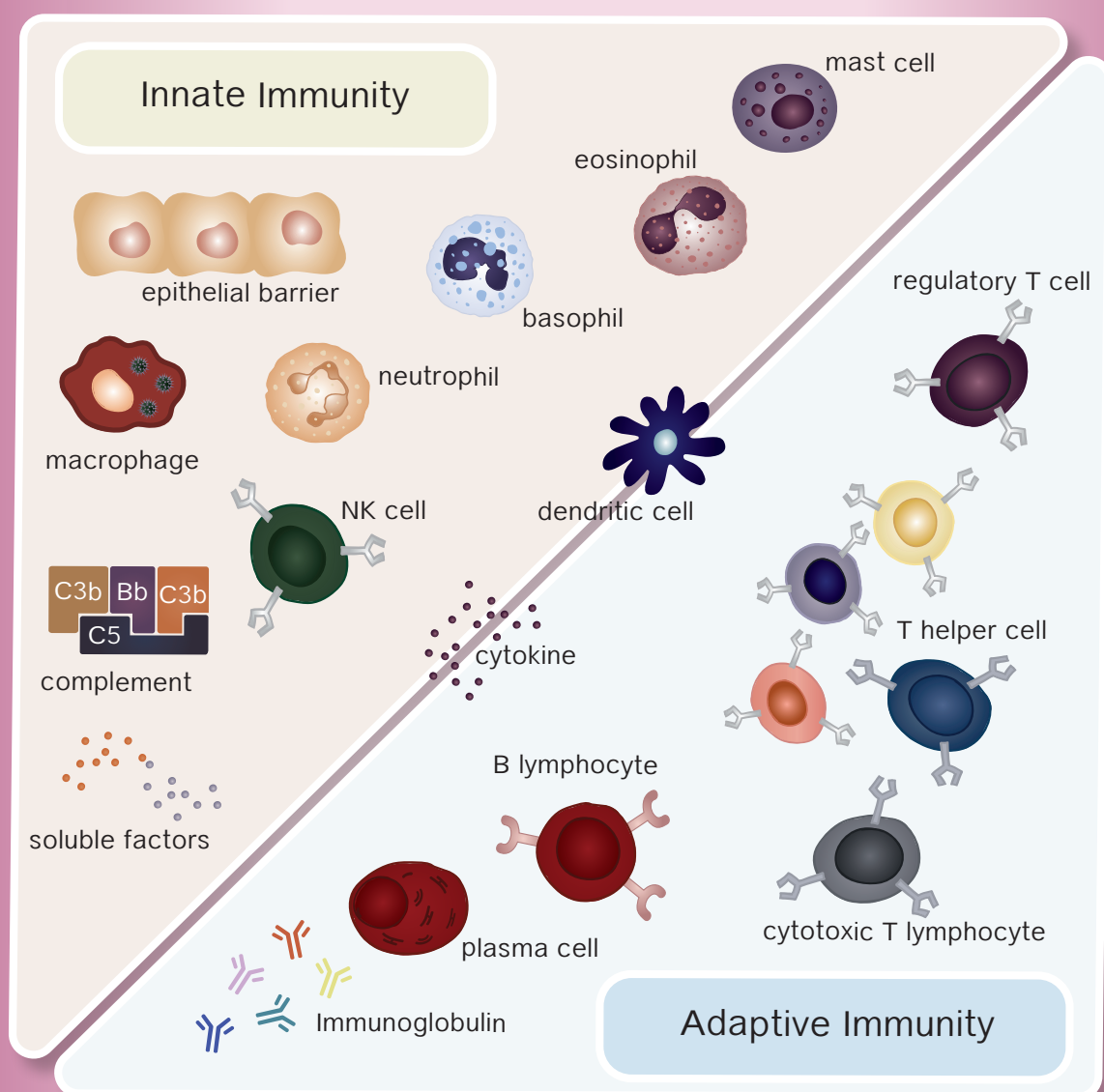


# ภูมิคุ้มกันวิทยาทางการแพทย์ Medical Immunology

หน่วยภูมิคุ้มกันวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





ภูมิคุ้มกันวิทยาทางการแพทย์  
(Medical Immunology)

หน่วยภูมิคุ้มกันวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บรรณาธิการ  
ดิเรกฤทธิ์ เชี่ยวเชิงชล

# ภูมิคุ้มกันวิทยาทางการแพทย์

## (Medical Immunology)

พิมพ์ครั้งแรก พฤศจิกายน 2562 จำนวน 1,500 เล่ม  
ISBN 978-616-407-463-7

### จัดทำโดย

หน่วยภูมิคุ้มกันวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### บรรณาธิการ

ดิเรกฤทธิ์ เชี่ยวเชิงชล

### คณาจารย์ผู้สนับสนุน

จกกลนี้ วงศ์ปิยะบวร

จินตนา จิรถาวร

ณัฐธิยา หิรัญกาญจน์

ดิเรกฤทธิ์ เชี่ยวเชิงชล

ธีรพล ประเสริฐสุนทราศัย

นริศรา สุรทนต์นันท์

นิภาศิริ วรรณปานิ

พรรณทิพา ฉัตรชาติ

พิมพ์เยาว์ สดใส

รังสิมา เจริญตระกูล

วิวรรณ วรรณประเสริฐ

อัษฎาศรี สัพพนิชกุล

อาสา ธรรมหงส์

### รูปภาพประกอบ

ธัญธรณ์ อัครพิริฎาพร

### ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

ภาควิชาจุลชีววิทยา.

ภูมิคุ้มกันวิทยาทางการแพทย์.-- กรุงเทพฯ : คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์  
มหาวิทยาลัย, 2562.

420 หน้า.

1. วิทยาภูมิคุ้มกัน. I. ชื่อเรื่อง.

616.079

ISBN 978-616-407-463-7

ราคา 450 บาท

พิมพ์ที่: ห้างหุ้นส่วนจำกัด สามลดา เลขที่ 9/1205 หมู่ 1 ถนนสะแกงาม

แขวงสามลดา เขตบางขุนเทียน กรุงเทพฯ 10150 โทร. 02 462 0303 โทรสาร 02 462 0380

# คำนำ

ความรู้ทางด้าน ภูมิคุ้มกันวิทยา (immunology) มีความสำคัญมากขึ้นตามลำดับในปัจจุบัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งทางด้านวิทยาศาสตร์ และทางการแพทย์ โดยพบว่าเทคโนโลยีที่ทันสมัยในปัจจุบัน ทำให้ความรู้ในเรื่องภูมิคุ้มกันวิทยานั้นมีการพัฒนาและเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก ไม่ว่าจะเป็นความรู้ด้านภูมิคุ้มกันวิทยาพื้นฐาน (basic immunology) และความรู้ด้านภูมิคุ้มกันวิทยาคลินิก (clinical immunology) ก็มีการเปลี่ยนแปลงและพัฒนาความรู้เนื้อหาไปมากกว่าในอดีตอย่างชัดเจน ด้วยเหตุผลดังกล่าว นิสิตแพทย์ แพทย์ นิสิตวิทยาศาสตร์ และนักวิทยาศาสตร์ที่ทำงานทางด้านนี้ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องหาความรู้และเข้าใจในหลักการที่สำคัญจากหนังสือหรือบทความที่มีการรวบรวมเนื้อหาใหม่ๆ ในทุกด้านของภูมิคุ้มกันวิทยาอยู่อย่างสม่ำเสมอ โดยคณาจารย์ผู้นิพนธ์หนังสือได้มองเห็นความสำคัญดังกล่าวและได้ทำการรวบรวมเอาเนื้อหาที่สำคัญและทันสมัยทั้งหมดอย่างสุดความสามารถ มาไว้ในหนังสือเล่มนี้อย่างครบถ้วนมากที่สุด

คณาจารย์ผู้นิพนธ์หนังสือหวังเป็นอย่างยิ่งว่า ผู้อ่านจะได้ทำความเข้าใจเนื้อหาในหนังสือเล่มนี้ และนำเอาความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด ทั้งในด้านการศึกษาวิจัยและการดูแลรักษาผู้ป่วย และหวังใจว่าจะสามารถจุดประกายเพื่อให้ผู้อ่านเกิดความคิดหรือการค้นคว้าวิจัยใหม่ๆ ที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันวิทยา และนำเอาความรู้นั้นไปพัฒนา เพื่อให้เกิดประโยชน์แก่วงการภูมิคุ้มกันวิทยาของประเทศชาติต่อไป

บรรณาธิการ  
ดิเรกฤทธิ์ เชี่ยวเชิงชล

# สารบัญ

หน้า

|          |                                                                                                                       |     |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| บทที่ 1  | บทนำเรื่องภูมิคุ้มกันวิทยา (introduction to immunology)                                                               | 1   |
| บทที่ 2  | อวัยวะที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันและการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาว (lymphoid organs and leukocyte migration)   | 11  |
| บทที่ 3  | ภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate immunity)                                                                         | 25  |
| บทที่ 4  | แอนติเจน และ แอนติบอดี (antigen and antibody)                                                                         | 48  |
| บทที่ 5  | ระบบคอมพลีเมนต์ (complement system)                                                                                   | 67  |
| บทที่ 6  | โมเลกุล MHC และ การนำเสนอแอนติเจนต่อ T lymphocyte (MHC molecules and antigen presentation to T lymphocyte)            | 79  |
| บทที่ 7  | การพัฒนาของเซลล์ลิมโฟไซต์ และความหลากหลายของตัวรับบนผิวเซลล์บีและที (lymphocyte development and BCR/TCR Diversity)    | 99  |
| บทที่ 8  | การส่งผ่านสัญญาณ และการกระตุ้นเซลล์ลิมโฟไซต์ (signal transduction and lymphocyte activation)                          | 114 |
| บทที่ 9  | ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง (adaptive immunity)                                                                     | 126 |
| บทที่ 10 | ไซโตไคน์ (cytokine)                                                                                                   | 144 |
| บทที่ 11 | ระบบภูมิคุ้มกันจำเพาะตามอวัยวะต่างๆ (regional immunity)                                                               | 158 |
| บทที่ 12 | การควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและการไม่ตอบสนองต่อแอนติเจนเฉพาะอย่าง (immunoregulation and immunological tolerance) | 175 |
| บทที่ 13 | ภูมิคุ้มกันโรคติดเชื้อ (immunity to infection)                                                                        | 189 |
| บทที่ 14 | การสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (immunization)                                                                            | 211 |
| บทที่ 15 | ภูมิคุ้มกันมะเร็ง (tumor immunology)                                                                                  | 226 |
| บทที่ 16 | ภูมิคุ้มกันการปลูกถ่ายอวัยวะ (transplantation immunology)                                                             | 241 |
| บทที่ 17 | ภาวะภูมิคุ้มกันไวเกิน (hypersensitivity)                                                                              | 257 |
| บทที่ 18 | โรคภูมิแพ้ (allergic diseases)                                                                                        | 273 |
| บทที่ 19 | โรคภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อตนเอง (autoimmune diseases)                                                                   | 304 |
| บทที่ 20 | ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบปฐมภูมิ (primary immunodeficiency)                                                           | 331 |
| บทที่ 21 | โรคที่มีการเจริญเติบโตของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันมากเกินไป (immunoproliferative diseases/paraproteinemia)               | 351 |
| บทที่ 22 | ภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy and immunomodulators)                                                                 | 371 |
| บทที่ 23 | การทดสอบและการศึกษาระบบภูมิคุ้มกัน (assays for immunologic diagnosis and study)                                       | 386 |
|          | ดัชนี (index)                                                                                                         | 415 |

# บทนำเรื่องภูมิคุ้มกันวิทยา

## (Introduction to Immunology)

ดิเรกฤทธิ์ เชี่ยวเชิงชล

1

### เนื้อหาของบทนี้ ประกอบด้วย:

- อวัยวะที่เกี่ยวข้องและการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน
- ระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดและภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง
- การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโรค
- การสร้างเสริมภูมิคุ้มกัน
- โรคและภาวะที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน

ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมนุษย์ (immune system) มีการทำงานประสานกันอยู่ตลอดเวลา และมีความซับซ้อนเป็นอย่างมาก ประกอบด้วยการทำงานร่วมกันของเซลล์ต่างๆ ในระบบภูมิคุ้มกัน รวมไปถึงโมเลกุลต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง โดยมีการทำงานกันอย่างเป็นเครือข่าย เพื่อป้องกันร่างกายของเราจากสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามา โดยเฉพาะเชื้อจุลินทรีย์จำนวนมากมายหลายชนิดที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมรวมทั้งการควบคุมเซลล์มะเร็งที่ผิดปกติให้อยู่ในสมดุล ดังนั้นการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกัน (immune response) จึงมีความสำคัญเป็นอย่างมาก ซึ่งหากการตอบสนองที่เกิดขึ้นนั้นไม่เพียงพอต่อการต่อต้านเชื้อจุลินทรีย์หรือเซลล์มะเร็งก็อาจทำให้มนุษย์เกิดอันตรายจากการติดเชื้อโรคและเป็นโรคมะเร็งได้ ในขณะเดียวกันระบบควบคุมภูมิคุ้มกันก็มีความสำคัญ

มาก ถ้าหากมีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่ไม่เหมาะสมหรือมากเกินไปก็อาจทำให้เกิดโรคภูมิแพ้ (allergic disease) หรือโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) ซึ่งก็เป็นอันตรายกับมนุษย์ได้เช่นเดียวกัน ดังนั้นความรู้เกี่ยวกับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันจึงมีความสำคัญต่อการคิดค้นการป้องกันเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรค เช่น การผลิตวัคซีนเพื่อป้องกันโรคต่างๆ ที่เรามีใช้กันอยู่ในปัจจุบัน นอกจากนี้ปัจจุบันยังมีการพัฒนาการรักษาโรคต่างๆ โดยการปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกันให้เหมาะสมมากขึ้นด้วย

### A. อวัยวะที่เกี่ยวข้องและการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (organs of the immune system and function)

อวัยวะที่สำคัญของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายแบ่งได้เป็น 2 ส่วนใหญ่ๆ (1-4) คือ

1. Primary lymphoid organ (central lymphoid organ) ได้แก่ ไขกระดูก (bone marrow) และต่อมไทมัส (thymus gland) เป็นอวัยวะที่สร้างและเป็นที่พัฒนาของเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันจนเป็นเซลล์ที่โตเต็มวัย โดย hematopoietic stem cell (HSC) หรือ เซลล์ต้นกำเนิดของระบบภูมิคุ้มกัน ส่วนใหญ่ทั้งหมดสร้างขึ้นและอาศัยอยู่ในไขกระดูก ซึ่งต่อมไทมัสเป็นสถานที่ที่เกิดจากการเดินทางของ

progenitor cell ของ T lymphocyte มาที่ต่อมไทมัสนี้ เพื่อเข้ามาและเกิดขบวนการ T lymphocyte development คือทำให้เกิดการเจริญเติบโตไปเป็น mature T lymphocyte ต่อไป

2. Secondary lymphoid organ (peripheral lymphoid organ) เป็นบริเวณที่เกิดการกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันเป็นหลัก เนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันและสิ่งแปลกปลอมต่างๆ มีความหลากหลายมากจึงจำเป็นต้องมีจุดนัดพบระหว่างกัน ได้แก่ ต่อมน้ำเหลือง (lymph node), mucosal-associated lymphoid tissue (MALT) และ ม้าม (spleen) โดยต่อมน้ำเหลืองและ MALT เป็นตำแหน่งหลักที่มีปฏิสัมพันธ์ (interaction) กันของ antigen presenting cell (เช่น macrophage และ dendritic cell) กับ T และ B lymphocyte แล้วทำให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อไป โดย antigen presenting cell จะนำสิ่งแปลกปลอมมาจากทางเข้า (route of entry) ต่างๆ ผ่านมาทางระบบน้ำเหลือง สำหรับม้ามเป็นอวัยวะสำคัญสำหรับสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาทางกระแสเลือด ซึ่งเป็นที่อยู่ของ splenic macrophage, T และ B lymphocyte เช่นกัน

## B. ระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดและภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง

การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์มีการทำงานประสานกันแต่เพื่อความเข้าใจง่ายขึ้นจึงมีการแบ่งอย่างคร่าวๆ เป็นระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด หรือภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (innate immunity) และ ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง หรือภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive หรือ acquired immunity) (1-4) (รูปที่ 1)

1. ระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด หรือภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (innate immunity) เป็นปราการด่านแรกที่จะต่อสู้กับสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามา

สู่ร่างกาย โดยจะทำหน้าที่ตอบสนองได้อย่างทันทีและรวดเร็ว ซึ่งเซลล์ที่เป็นส่วนสำคัญของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate immune cell) จะมีตัวรับที่อยู่บนผิวเซลล์ (receptor) ที่จะคอยรับรู้แอนติเจน (antigen recognition) หรือ ส่วนโครงสร้างโดยรวมๆ ของสิ่งแปลกปลอมหรือจุลชีพที่เข้ามาสู่ร่างกายนั้นว่ามีความแตกต่างจากแอนติเจนของเซลล์ในร่างกายมนุษย์หรือไม่ และจะตอบสนองสิ่งแปลกปลอมหรือจุลชีพนั้น ออกไปได้อย่างรวดเร็วและเป็นแบบเดิมทุกครั้ง โดยการรับรู้ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดนั้นมีจุดเด่นที่จะสามารถบอกได้ว่าเป็นสัญญาณอันตราย (danger signal) ที่มาจาก เชื้อแบคทีเรีย เชื้อไวรัส หรือ เชื้อรา โดยจะรับรู้โครงสร้างที่มีความแตกต่างจากมนุษย์ได้ หรือสามารถรับรู้เซลล์ของร่างกายมนุษย์เองที่เกิดความผิดปกติได้ (stress or altered cells) แต่ระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดไม่สามารถแยกความแตกต่างรายละเอียดของจุลชีพแต่ละชนิดได้ จึงรับรู้ได้เพียงแต่ว่ามีสัญญาณอันตรายเกิดขึ้นในร่างกาย และตอบสนองเบื้องต้นต่อสิ่งแปลกปลอมหรือจุลชีพหรือเซลล์ที่เกิดอันตรายนั้นและเริ่มจุดเริ่มต้นเพื่อนำไปสู่การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะที่มีความซับซ้อนมากกว่าต่อไป

ภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดประกอบด้วย เซลล์เยื่อต่างๆ (epithelial barriers) ที่เป็นกำแพงที่คอยป้องกันไม่ให้มีการบุกรุกเข้ามาของสิ่งแปลกปลอม หรือเชื้อโรค และมีเซลล์ที่ทำหน้าที่จับกินสิ่งแปลกปลอมด้วยกระบวนการกลืนกิน (phagocytosis) ซึ่งเซลล์ที่สำคัญของระบบนี้อยู่ในเลือด ได้แก่ neutrophil, eosinophil, basophil และ monocyte และเซลล์ที่ทำหน้าที่จับกินในเนื้อเยื่อคือ macrophage เซลล์เหล่านี้จะมีโมเลกุลที่ทำหน้าที่รับรู้โครงสร้างของจุลชีพ (Pattern Recognition Receptors หรือ Pattern Recognition Proteins) ซึ่งอาจเป็นโมเลกุลที่เป็นตัวรับอยู่บนผิวเซลล์หรือเยื่อหุ้มหรือ organelle เช่น Toll-like receptor (TLR) ชนิด

ต่างๆ หรือ อาจเป็นโมเลกุลที่อยู่ภายในเซลล์ เช่น nucleotide binding oligomerization domain containing protein (NOD) เมื่อเซลล์เหล่านี้รับรู้สัญญาณอันตราย ก็จะถูกกระตุ้นให้ทำงานเพิ่มเติมอีกหลายกลไก เพื่อช่วยกำจัดสิ่งแปลกปลอมนั้น เช่น การสร้าง chemokine เพื่อชักนำให้เซลล์อื่นๆ ของระบบภูมิคุ้มกันเข้ามาช่วยในบริเวณที่เกิดอันตรายเพิ่มมากขึ้น และการสร้างสาร cytokine ชนิดต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง cytokine ที่ทำให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokine) ดังนั้นผลโดยรวมของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดคือ การเกิดปฏิกิริยาการอักเสบนั่นเอง

นอกจากนี้จุลชีพบางชนิดสามารถเข้าไปหลบอยู่ภายในเซลล์หรือเซลล์ที่มีความผิดปกติภายใน เช่น เซลล์มะเร็ง ก็จะมีระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดอีกประเภทหนึ่งที่จะทำหน้าที่รับรู้และทำลายเซลล์ที่ผิดปกติเหล่านี้ออกไป เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาวที่เรียกว่า natural killer cell หรือ NK cell (ปัจจุบันได้จัดอยู่ในกลุ่มเซลล์ innate lymphoid cell; ILC) โดยระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดนี้ยังประกอบไปด้วยโมเลกุลที่อยู่ในน้ำเลือดต่างๆ เช่น ระบบคอมพลีเมนต์ (complement) และ cytokine ที่หลั่งออกมาจากเซลล์ของระบบนี้ เช่น interferon type I ที่จะคอยช่วยการทำงานของระบบให้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพอีกด้วย

2. ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง หรือ ภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive immunity) เป็นระบบที่เกิดต่อเนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด จึงต้องใช้เวลาก่อนที่จะเริ่มทำงาน โดยเซลล์หลักที่สำคัญและเกี่ยวข้องกับระบบนี้คือ เซลล์เม็ดเลือดขาว lymphocyte ชนิด T และ B ซึ่งบนเซลล์จะมีตัวรับ (receptor) เช่นเดียวกัน โดยตัวรับนี้จะคอยรับรู้ถึงความแตกต่างของแอนติเจนแต่ละชนิดที่เข้ามาอย่างละเอียด โดยรับรู้ได้ไปจนถึงลำดับกรดอะมิโนของโปรตีนของแอนติเจน (amino acid sequence) และสามารถปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกัน

ให้เหมาะสมกับแอนติเจนแต่ละชนิดได้ จึงเป็นที่มาของชื่อระบบภูมิคุ้มกันที่ปรับเปลี่ยนได้ หรือ adaptive immunity นั่นเอง ตัวอย่างหนึ่งที่เห็นได้ชัด คือ การสร้างแอนติบอดี ที่จำเพาะต่อแอนติเจนแต่ละชนิด (specific antibody) ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่พิเศษมากของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง ที่ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันมีประสิทธิภาพมากขึ้นในการตอบสนองต่อแอนติเจนครั้งต่อไป นอกจากนี้คุณสมบัติที่พิเศษมากอีกประการหนึ่งของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง คือ การที่เซลล์มีการจดจำ (memory) ซึ่งเกิดจากการพัฒนาของเซลล์ที่ถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนชนิดหนึ่งแล้วในครั้งแรก และต่อมาเซลล์นั้นมีการปรับเปลี่ยนไปเป็นเซลล์ที่สามารถจดจำแอนติเจนนั้นๆ ได้ตลอด โดยเมื่อร่างกายและเซลล์จดจำนี้ (memory cell) รับรู้แอนติเจนเดิมเป็นครั้งที่สองหรือครั้งต่อไป เซลล์จดจำนี้ก็สามารถที่จะถูกกระตุ้นให้เพิ่มจำนวนและเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่ต่อสู้กับสิ่งแปลกปลอม (effector cell) อย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นหลักการสำคัญที่นำมาใช้ในการสร้างและพัฒนาวัคซีนนั่นเอง โดยภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง เกิดจากการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิด T และ B lymphocyte เป็นหลัก โดยสรุปคุณสมบัติที่น่าสนใจของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง ได้แก่

2.1 ความสามารถที่ร่างกายสามารถสร้างระบบภูมิคุ้มกันที่มีความหลากหลายจำนวนมาก (diversity) โดย T และ B lymphocyte สามารถมีตัวรับ (receptor) ในรูปแบบต่างๆ กันได้มากถึงล้านๆ ชนิด โดยเราทราบว่า มนุษย์มียีนทั้งหมดในจีโนมเพียง 40,000 ยีน และธรรมชาติใช้ประโยชน์ของการนำยีนที่มีอยู่ในปริมาณจำกัดมาเรียงต่อกัน (gene rearrangement) เพื่อให้ได้โมเลกุลที่มีความแตกต่างกันจำนวนมาก ซึ่งวิธีนี้เป็นกลไกที่จำเพาะกับระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง เท่านั้น

2.2 สามารถรับรู้สิ่งแปลกปลอมแต่ละชนิดได้อย่างจำเพาะ (specificity) หมายถึง T และ B

lymphocyte แต่ละตัวต้องมีตัวรับ (receptor) ที่จำเพาะมาก ซึ่งจะจับกับแอนติเจนที่มีลำดับกรดอะมิโนที่จำเพาะเท่านั้น โดย T lymphocyte มีตัวรับบนผิวเซลล์ที่จำเพาะ เรียกว่า T cell receptor หรือ TCR และบนผิวของ B lymphocyte มีตัวรับที่จำเพาะ เรียกว่า B cell receptor หรือ BCR หรือแอนติบอดีที่อยู่บนผิวเซลล์ นั่นเอง

2.3 มีระบบควบคุมที่ซับซ้อนและมีประสิทธิภาพเพียงพอที่จะทำให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันอย่างเหมาะสม (tight regulation) เนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันที่มากเกินไปจะทำให้เกิดอันตรายได้ ดังนั้นการควบคุมให้การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นเฉพาะเวลาที่ต้องการจึงเป็นสิ่งที่สำคัญมาก

2.4 ไม่เกิดการตอบสนองต่อเนื้อเยื่อตนเอง (self and non-self discrimination) เนื่องจาก lymphocyte ไม่สามารถแยกความแตกต่างระหว่างสิ่งแปลกปลอม (non-self) จากเซลล์ปกติของร่างกายมนุษย์ (self) ได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีระบบควบคุมที่ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นอย่างเหมาะสม เพื่อป้องกันการทำลายเซลล์ปกติของตนเอง (self) และทำให้เกิดอันตรายได้

2.5 ระบบมีการจดจำ (memory) ทำให้มีการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมที่ระบบภูมิคุ้มกันเคยพบมาแล้วก่อนหน้านี้ และตอบสนองในครั้งต่อไปได้อย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพมากขึ้นกว่าเดิม

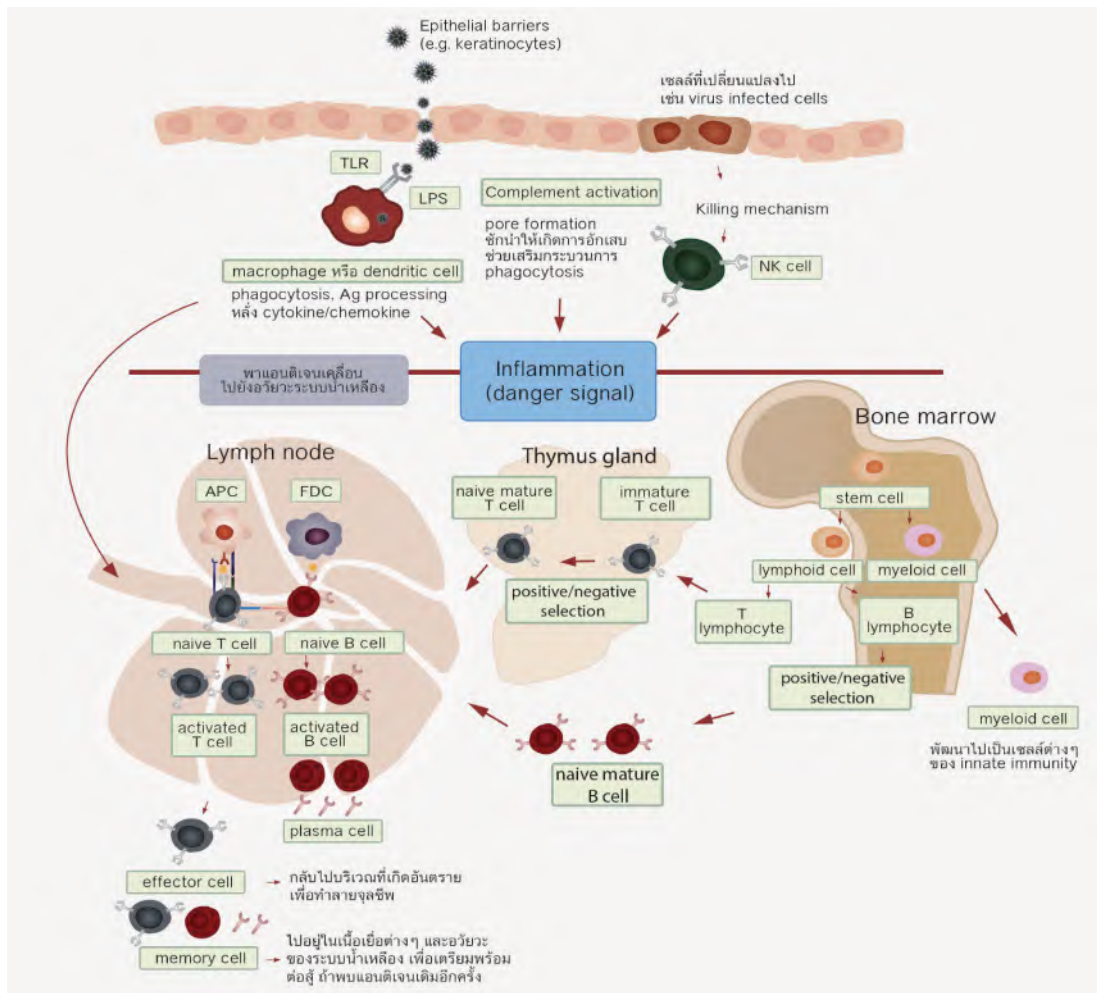
### C. การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโรค (immune responses to microbes)

การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันเมื่อมีสิ่งแปลกปลอมหรือเชื้อโรคเข้ามาสู่ร่างกาย จะเริ่มต้นขึ้นตั้งแต่ ระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate immunity) โดยเซลล์ของระบบนี้ เช่น macrophage ในเนื้อเยื่อ จะทำหน้าที่เป็นด่านแรกในการป้องกัน กำจัด และจำกัด ไม่ให้เชื้อโรคนั้นบุกรุกหรือเข้ามาทำการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนในร่างกายได้โดยบริเวณที่

ร่างกายมีการเผชิญหน้ากับเชื้อโรค ได้แก่ เซลล์เยื่อบุต่างๆ (epithelial barriers) ในระบบผิวหนัง และระบบทางเดินหายใจ และระบบทางเดินอาหาร ซึ่งเมื่อไรก็ตามที่เชื้อโรคนั้นบุกรุกผ่านด่านของเซลล์เยื่อบุเหล่านี้เข้ามาได้ เชื้อโรคก็จะเข้ามาพบกับเซลล์ที่สำคัญของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด ได้แก่ neutrophil ในกระแสเลือด ซึ่งจะมีการตอบสนองต่อเชื้อโรค ได้แก่ กระบวนการอักเสบ (inflammation) ต่อเชื้อแบคทีเรีย และการตอบสนองต่อเชื้อไวรัส (anti-viral defense)

กระบวนการอักเสบ (inflammation) เป็นกระบวนการของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด ในการทำงานจะระดมเอา เซลล์เม็ดเลือดขาว (leukocyte) และโปรตีนที่อยู่ในพลาสมา (plasma protein) ของเลือด รวมไปถึง cytokine ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบเข้ามาในบริเวณที่มีการบุกรุกของเชื้อโรค เพื่อที่จะช่วยกันทำลายเชื้อโรคให้หมดไป โดยเซลล์ที่ทำหน้าที่หลัก คือ phagocyte ได้แก่ neutrophil และ macrophage (5, 6) ซึ่งเซลล์เหล่านี้จะมีตัวรับ (receptor) อยู่บนผิวเซลล์ ที่จะรับรู้สิ่งแปลกปลอมหรือเชื้อโรค จากนั้นจะทำการกลืนกินเชื้อโรคเข้ามาภายในเซลล์ (phagocytosis) แล้วใช้สารที่อยู่ภายในแกรนูล (granule) หรือ lysosome ที่อยู่ภายในเซลล์ ทำลายเชื้อโรค และยังสร้างโมเลกุลจำพวก reactive oxygen species (ROS) และ reactive nitrogen species ขึ้นมาภายในเซลล์ ซึ่งเป็นพิษต่อเชื้อโรคเพื่อทำลายเชื้อโรคให้หมดไป สำหรับการตอบสนองต่อเชื้อไวรัส (anti-viral defense) นั้น ส่วนใหญ่จะเป็นการที่เซลล์หลั่ง cytokine ออกมาเพื่อป้องกันไม่ให้เซลล์อื่นๆ เกิดการติดเชื้อไวรัส นอกจากนี้ระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด ยังประกอบด้วยเซลล์ที่ช่วยทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสได้ด้วย นั่นคือ NK cell

ปรากฏการณ์สำคัญอีกด้านหนึ่งที่อยู่ในพลาสมาของเลือด คือโปรตีนต่างๆ ของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งคอมพลีเมนต์ (complement) (7) ที่ก่อให้เกิดการ

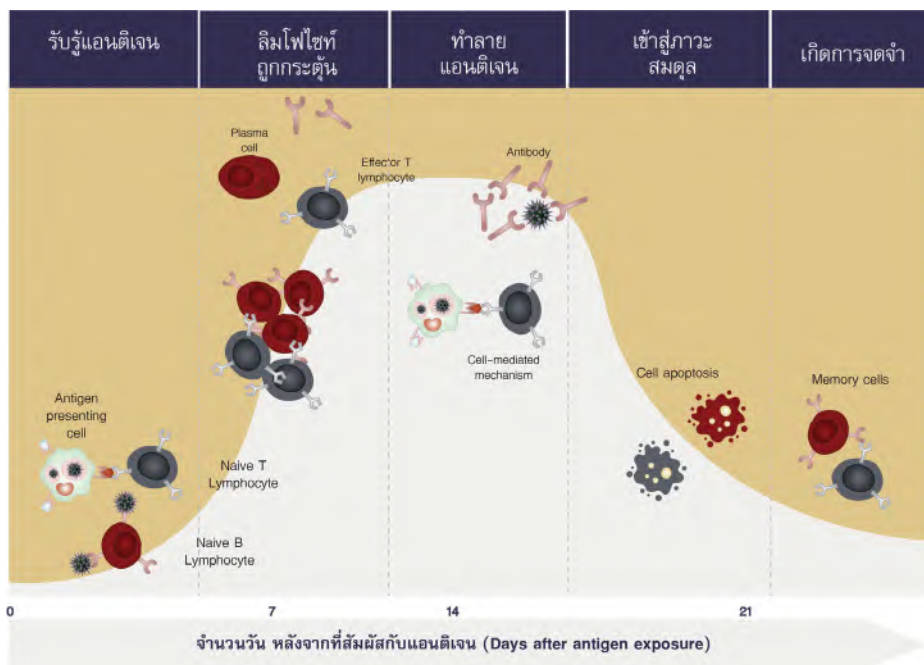


รูปที่ 1. การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันโดยรวม

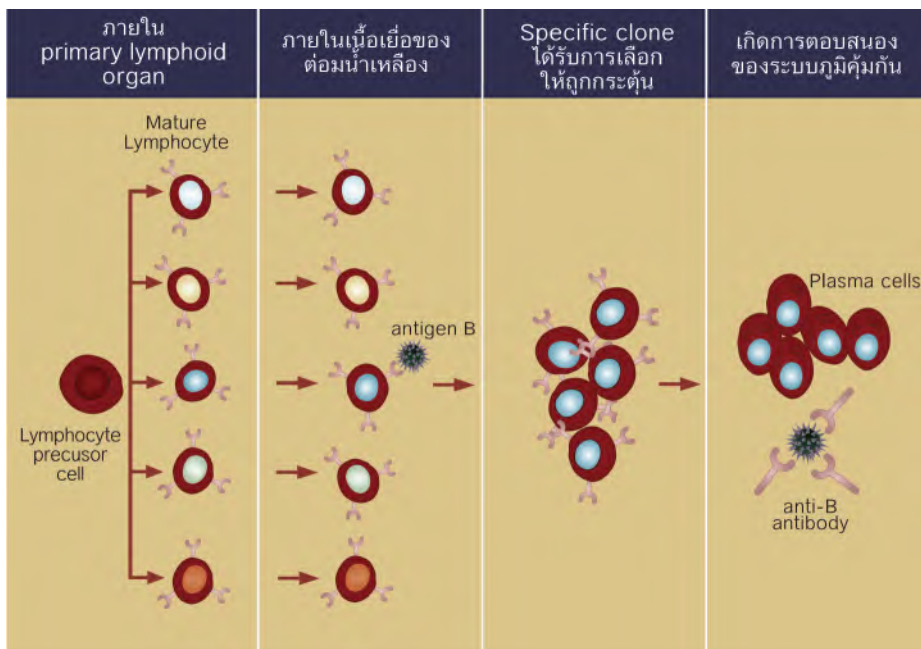
ตอบสนองต่อเชื้อโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยคอมพลีเมนต์สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบตอบสนองต่อเชื้อโรค ช่วยให้เกิดขบวนการ phagocytosis ได้ดีขึ้น และยังสามารถทำลายเชื้อโรคบางชนิดได้โดยตรงอีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามเชื้อโรคก็มีการพัฒนาไปในทิศทางต่างๆ เพื่อที่จะให้รอดพ้นจากการทำลายของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดได้เช่นกัน ดังนั้นร่างกายจึงต้องอาศัย ระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง ซึ่งมีประสิทธิภาพและความจำเพาะสูงมากในการทำลายเชื้อโรคเหล่านี้ต่อ

ไป โดยการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังนั้น อาศัยกลไกหลัก 3 อย่าง ได้แก่

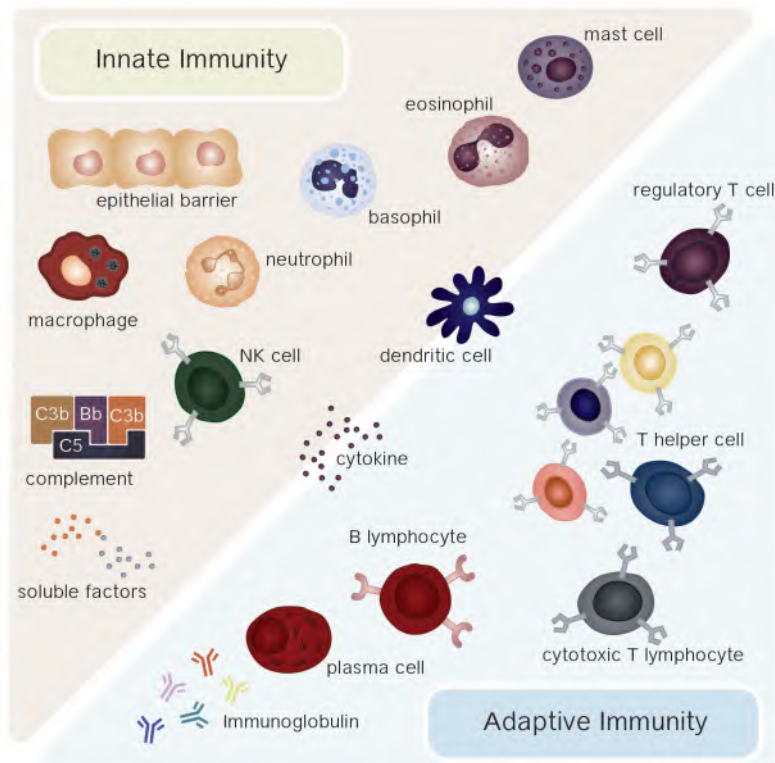
- แอนติบอดี (antibody) นั่นคือ โมเลกุลที่สร้างขึ้นมาจาก B lymphocyte และมีความจำเพาะสูงต่อเชื้อโรค โดยไปจับกับเชื้อโรคเอาไว้ป้องกันไม่ให้เชื้อโรคติดเชื้อเข้าไปในเซลล์ หรือช่วยในการจับกินของเซลล์ phagocyte โดยขบวนการ opsonization (8)



รูปที่ 2. ขั้นตอนการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง



รูปที่ 3. ขบวนการ Clonal selection ของ lymphocyte เมื่อพบกับแอนติเจน



รูปที่ 4. ภาพสรุประบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate immunity) และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง (adaptive immunity)

- T helper cell ช่วยในการกระตุ้นการทำงานของเซลล์ phagocyte ให้ทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงขึ้น (9)
- Cytotoxic T lymphocyte (CTL) ที่มีหน้าที่สำคัญในการทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อโรคให้หมดไป มักจะมีความสำคัญต่อการติดเชื้อไวรัสที่เข้าไปหลบอยู่ภายในเซลล์

ซึ่งการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังจะเกิดขึ้นเป็นขั้นตอน (รูปที่ 2) ดังนี้ คือ

1. การรับรู้และจับแอนติเจนของเชื้อโรคและการนำเสนอแอนติเจนของเชื้อโรคนั้นๆ บนผิวเซลล์ (antigen capture and processing) โดยหน้าที่ในการจับและนำเสนอแอนติเจน เป็นหน้าที่สำคัญของเซลล์ที่เรียกว่า เซลล์นำเสนอแอนติเจน (antigen

presenting cell, APC) และเซลล์ที่มีบทบาทมากที่สุดก็คือ dendritic cell ซึ่งเป็นเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด โดยทำหน้าที่ในการจับและนำเสนอแอนติเจนนั้นเข้ามาภายในเซลล์ เพื่อดำเนินการย่อยให้ได้เป็น เปปไทด์สายสั้นๆ (peptide) แล้วเดินทางไปยังต่อมน้ำเหลืองซึ่งเป็นบริเวณที่มี naïve T lymphocyte อยู่ เพื่อไปนำเสนอเปปไทด์ให้กับ T helper cell (CD4+) หรือ cytotoxic T lymphocyte (CD8+) กระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง (adaptive immune response) ต่อไป (10)

2. lymphocyte ถูกกระตุ้นซึ่งโดยปกติแล้วความจำเพาะของ mature lymphocyte ในการรับรู้แอนติเจนจะมีอยู่อย่างหลากหลายภายหลังการเจริญและพัฒนาเซลล์ (cell growth and develop-

ment) ก่อนที่เซลล์จะพบกับแอนติเจน โดยจะมีการพัฒนามาในรูปแบบของ “clone” ซึ่งหมายถึง lymphocyte และเซลล์ลูก (progeny) ของ lymphocyte ตัวนั้นๆ ที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนใดแอนติเจนหนึ่ง (one specificity) ดังนั้นร่างกายของเราจะมี lymphocyte อยู่มากมายหลาย clone ทั้งนี้เพื่อเป็นการเพิ่มศักยภาพในการรับรู้แอนติเจนของเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมให้ได้มากยิ่งขึ้น โดย lymphocyte ที่เกิดใหม่และยังไม่เคยเจอแอนติเจน (naïve mature lymphocyte) เหล่านี้ เมื่อออกมาจากต่อมไทมัสก็จะเดินทางไป secondary lymphoid organ ต่างๆ ด้วยความรวดเร็วทั่วร่างกาย ในขณะที่เดียวกันถ้าร่างกายพบกับสิ่งแปลกปลอม ระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง dendritic cell ก็จะทำแอนติเจนมาที่ secondary lymphoid organ เพื่อรอพบกับ lymphocyte และเมื่อ lymphocyte ได้พบกับแอนติเจนแล้ว แอนติเจนจะเป็นตัวเลือกเซลล์ที่จำเพาะต่อแอนติเจนนั้นๆ แล้วต่อมาจึงจะไปกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันตามมา โดยเรียกขบวนการนี้ว่า “clonal selection” (ดังรูปที่ 3)

สำหรับ T lymphocyte จะถูกกระตุ้นได้ก็ต่อเมื่อเซลล์มีการรับรู้แอนติเจน ซึ่งเป็นเปปไทด์ที่อยู่บนโมเลกุล MHC (major histocompatibility) ตรงผิวเซลล์ของ dendritic cell และจับกับโมเลกุล costimulator ที่อยู่ตรงผิวเซลล์ dendritic cell ซึ่งถูกกระตุ้นให้แสดงออกโดยเชื้อโรค โดยการรับรู้นี้จะทำให้เกิดการกระตุ้น T lymphocyte ได้อย่างจำเพาะและสมบูรณ์ สังเกตว่าการกระตุ้น T lymphocyte จะเกิดขึ้นได้ก็ต่อเมื่อเซลล์มีปฏิสัมพันธ์กับ antigen presenting cell หรือ dendritic cell เท่านั้น เซลล์จะไม่สามารถถูกกระตุ้นได้ด้วยแอนติเจนอิสระ (free antigen) เพียงอย่างเดียวโดยที่ไม่ได้ถูกนำเสนอด้วยโมเลกุล MHC ของ dendritic cell ด้วยเหตุผลนี้เองจึงเป็นกลไกที่สำคัญของร่างกายในการควบคุมให้ T lymphocyte ต้องถูกกระตุ้นจาก antigen presenting cell คือ dendritic cell ของระบบภูมิคุ้มกันที่มี

มาแต่กำเนิด ที่มีความสามารถในการรับรู้สัญญาณอันตรายได้นั่นเอง เพื่อไม่ให้ T lymphocyte ตอบสนองต่อเซลล์ปกติที่ไม่มีสัญญาณอันตราย และทำให้เกิดความผิดปกติตามมาได้ (9)

ในกรณีของ B lymphocyte จะเลือกใช้ตัวรับแอนติเจน คือ แอนติบอดีหรืออิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) ที่อยู่บนผิวเซลล์ (surface antibody หรือ surface immunoglobulin) ในการรับรู้แอนติเจนต่างๆ แล้วจึงกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันตามมา การควบคุมหลักๆ จะผ่านทาง T helper cell นั่นเอง เนื่องจาก B lymphocyte จะทำงานได้ดีก็ต่อเมื่อได้รับการช่วยเหลือจาก T helper cell

3. การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นของ T lymphocyte ต่อการทำลายเชื้อโรค สำหรับเชื้อโรคที่เป็นชนิด intracellular organism จะเกิดการกระตุ้น T lymphocyte ทั้งชนิด T helper cell (CD4+) และ cytotoxic T lymphocyte (CTL) (CD8+) โดย T lymphocyte ชนิด CD4+ นั้นจะถูกกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง cytokine เป็นหลัก ได้แก่ interleukin-2 (IL-2) ซึ่งเป็น T cell growth factor ทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของ T lymphocyte (clonal expansion) และการพัฒนาไปเป็น effector cell ที่ทำหน้าที่หลั่ง cytokine ต่างๆ และทำหน้าที่ในการกระตุ้นเซลล์อื่น โดย effector cell จะเดินทางไปยังบริเวณที่มีการติดเชื้อแล้วกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและกำจัดเชื้อโรคต่อไป

4. การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นของ B lymphocyte ต่อเชื้อโรค สำหรับเชื้อโรคที่เป็น extracellular organism จะเกิดการกระตุ้น B lymphocyte ให้เป็น effector cell ที่มีการสร้าง immunoglobulin ขึ้นเพื่อต่อสู้กับเชื้อโรคที่เข้ามา โดยหากเป็นการตอบสนองต่อเชื้อโรคที่มีส่วนของเปปไทด์ จะต้องอาศัยความช่วยเหลือจาก T helper cell ในการกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของ B lymphocyte แต่หากเป็นส่วนที่ไม่ใช่เปปไทด์ ก็

สามารถกระตุ้น B lymphocyte โดยไม่ต้องอาศัย T helper cell ซึ่งหลังจากที่ B lymphocyte ถูกกระตุ้น แล้วบาง clone ของ B lymphocyte จะสามารถพัฒนาต่อไปเป็น plasma cell ที่หลั่ง immunoglobulin ที่สร้างขึ้น (8)

ถ้าเชื้อโรคที่มีส่วนของ polysaccharide หรือ lipid เป็นแอนติเจน ก็จะมีการสร้างและหลั่ง immunoglobulin ชนิด IgM เป็นหลัก ในขณะที่เชื้อโรคที่มีส่วนของโปรตีนหรือเปปไทด์เป็นแอนติเจน จะมีการสร้างและหลั่ง immunoglobulin ออกมาเป็นได้ทั้งชนิด IgG, IgA และ IgE ซึ่งอาศัยขบวนการ class switching ที่ได้รับความช่วยเหลือจาก T helper cell โดย Ig ทั้ง 3 ชนิดจะมีความจำเพาะ (specificity) ต่อแอนติเจนที่เป็นโปรตีนหรือเปปไทด์นั้นๆ เหมือนกัน โดย immunoglobulin ที่ถูกสร้างขึ้น และหลั่งออกมาสามารถทำหน้าที่ได้หลายอย่างเพื่อต่อสู้กับเชื้อโรคที่เข้ามาสู่ร่างกาย ยกตัวอย่างเช่น การทำให้เชื้อโรคหมดสภาพ (neutralization), การช่วยจับกับเชื้อโรคเพื่อช่วยในการกลืนกินเชื้อ (opsonization), และ การกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ (complement activation) เป็นต้น

5. การเข้าสู่ภาวะสมดุล และการจดจำ (memory) ของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง โดยหลังจากที่ effector cell ของทั้ง T และ B lymphocyte ทำหน้าที่เสร็จ เซลล์ส่วนใหญ่ก็จะตายไป (cell apoptosis) เหลือเพียงเซลล์จำนวนไม่มากที่เรียกว่า memory cell ซึ่งยังสามารถมีชีวิตอยู่ต่อไปได้เป็นระยะเวลายาวนานหลายปี (รูปที่ 2) ซึ่งคุณสมบัติของ memory cell เหล่านี้ คือการที่เซลล์สามารถต่อสู้กับเชื้อโรคชนิดเดิมที่เข้ามาสู่ร่างกายอีกครั้ง โดยสามารถเพิ่มจำนวนได้อย่างมากมายและรวดเร็ว ตอบสนองต่อเชื้อโรคได้ทันที ซึ่งความสามารถในการตอบสนองของ memory cell นั้นจะมีประสิทธิภาพสูงกว่า naïve cell อย่างมาก ซึ่งเป็นหลักการที่สำคัญที่เรานำมาใช้เพื่อทำให้เซลล์เหล่านี้เกิดขึ้นหลังจากการได้รับวัคซีน นั่นเอง

## D. การสร้างเสริมภูมิคุ้มกัน (immunization)

เมื่อเข้าใจถึงระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และการที่ระบบสามารถตอบสนองต่อเชื้อโรคแล้ว การนำความรู้ที่ได้มาใช้ในการที่จะป้องกันโรคที่เป็นอันตรายต่างๆ ต่อร่างกายมนุษย์ จึงนับว่าเป็นสิ่งที่มีความสำคัญอย่างมากในปัจจุบัน ซึ่งจะเห็นได้จากการที่นักวิทยาศาสตร์และวงการแพทย์ ได้พยายามคิดค้นพัฒนาวัคซีนและเซรุ่มต่างๆ อยู่ตลอดเวลา เพื่อนำมาใช้ในการป้องกันโรค

โดยปกติ เราสามารถได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันได้จากธรรมชาติ เช่น การติดเชื้อโรคชนิดหนึ่ง ร่างกายก็จะมีการสร้างภูมิคุ้มกันและมีภูมิคุ้มกันแบบจดจำที่จะสามารถป้องกันการติดเชื้อนั้นซ้ำได้ หรือการได้รับแอนติบอดีที่ป้องกันเชื้อโรคชนิดต่างๆ ของทารกซึ่งได้รับจากมารดาที่ผ่านมาทางรก หรือน้ำนมแม่ แต่อย่างไรก็ตาม การสร้างเสริมภูมิคุ้มกันแบบตามธรรมชาตินั้น ไม่อาจคงระดับอยู่ตลอดเวลา และไม่สามารถป้องกันโรคได้ทั้งหมด โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคที่มีความรุนแรงสูง จึงต้องมีการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคให้กับร่างกายด้วยวิธีอื่น ที่สำคัญ นั่นคือ การให้วัคซีน (active immunization) หรือการให้แอนติบอดีเสริมเข้าไปโดยตรงเพื่อป้องกันการเกิดโรคให้ได้ทันที (passive immunization) โดยทั้งสองวิธีนี้สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ แต่หากการให้วัคซีนนั้น จะสามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายก่อนที่จะติดเชื้อจะบุกรุกเข้ามา และภูมิที่สร้างขึ้นมานั้นอาจจะอยู่ได้นานหลายปี ในขณะที่การให้แอนติบอดีนั้นจะเป็นเพียงการป้องกันโรคได้แค่ช่วงเวลาหนึ่ง และภูมิที่เกิดขึ้นไม่สามารถอยู่เป็นระยะเวลานานได้ซึ่งจะหมดสภาพไปตามอายุของโครงสร้างของแอนติบอดีชนิดนั้นๆ

การให้วัคซีน (active immunization) ในปัจจุบันมีอยู่หลายชนิด ซึ่งกระทรวงสาธารณสุขได้จัดทำการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค และการให้วัคซีนโดยอาศัยเกณฑ์การให้วัคซีนตามองค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) และได้จัดทำ

คู่มือการให้วัคซีนขึ้น เพื่อให้โรงพยาบาลและสถานอนามัยใช้เป็นแนวทางในการปฏิบัติสำหรับการให้วัคซีนกับประชาชนคนไทยทั่วไป ซึ่งได้มีการปรับปรุงกันมาเป็นระยะๆ เพื่อให้ทันกับยุคสมัยมาตลอดจนถึงปัจจุบัน

ปัจจุบันมีวัคซีนพื้นฐานที่ให้กับประชาชน โดยเฉพาะเด็ก ได้แก่ วัณโรค (tuberculosis) คอตีบ (diphtheria) ไอกรน (pertussis) บาดทะยัก (tetanus) โปลิโอ (polio) คางทูม (mumps) หัด (measles) หัดเยอรมัน (rubella) ตับอักเสบบี (hepatitis B) ไข้มองอักเสบเจอี (Japanese Encephalitis) ไข้หวัดใหญ่ (influenza) มะเร็งปากมดลูก (human papilloma virus) และ ล่าสุดคือ Hib (*Hemophilus influenzae* type B) นอกจากนี้ยังมีวัคซีนชนิดอื่นๆ ที่ยังไม่ได้อยู่ในวัคซีนพื้นฐาน อย่างไรก็ตาม เป็นได้ว่าอนาคตจะมีการเพิ่มชนิดของวัคซีนให้กับประชาชนมากขึ้น (11)

## E. โรคและภาวะที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (immune-mediated diseases)

โรคที่เกิดขึ้นจากการทำงานที่เปลี่ยนแปลงไปของระบบภูมิคุ้มกันนั้นจะได้กล่าวในรายละเอียดของโรคเหล่านี้ในบทต่อไป โดยเราสามารถอาจแบ่งโรคในกลุ่มนี้ออกได้ง่ายๆ ได้เป็น 2 ประเภท (1-4) คือ

1. การทำงานที่มากเกินไปของระบบภูมิคุ้มกันนำไปสู่การเกิดโรค เช่น ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) โรคภูมิแพ้ (allergic disease) โรคภูมิต้านทานเนื้อเยื่อตนเอง (autoimmune disease) เป็นต้น

2. การทำงานที่น้อยเกินไป หรือมีการสูญเสียการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันไป เช่น โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunodeficiency) หรือ โรคมะเร็งของเม็ดเลือด หรือ โรคมะเร็งบางชนิด (lymphoproliferative disease) เป็นต้น

นอกจากนี้ ยังมีภาวะบางอย่างที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายนั้นมีบทบาทสำคัญอย่างมาก ได้แก่ การปลูกถ่ายอวัยวะ (transplantation) และการรักษาด้วยยาที่เข้าไปปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกัน หรือ ภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ซึ่งจะได้กล่าวในบทต่อไป

โดยสรุป ภาพรวมของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (ดังรูปที่ 4) การที่เราเข้าใจถึงการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายนั้น มีประโยชน์อย่างมากในทางการแพทย์ โดยความรู้ที่ได้ทั้งหมดนี้ นำไปสู่การอธิบายถึงภาวะที่ผิดปกติซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยได้ อย่างดี ทำให้เราสามารถค้นหาแนวทางที่ทันสมัยและมีประสิทธิภาพมากขึ้นเรื่อยๆ ทั้งในด้านการวินิจฉัยโรค การรักษา และการพยากรณ์โรค ดังนั้น เนื้อหาต่อกับบทนี้ไป จะได้กล่าวอย่างละเอียดถึงระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมนุษย์ และการนำความรู้นี้ไปใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อไป

### เอกสารอ้างอิง (References)

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DH. Basic immunology : functions and disorders of the immune system. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
3. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Roitt's essential immunology. Thirteenth edition. ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.
4. Murphy K, Weaver C. Janeway's immunobiology. Ninth edition. ed. New York, NY, USA: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2017.
5. Nicolas-Avila JA, Adrover JM, Hidalgo A. Neutrophils in Homeostasis, Immunity, and Cancer. *Immunity*. 2017;46(1):15-28.
6. Jakubzick CV, Randolph GJ, Henson PM. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(6):349-62.
7. Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD. New insights into the immune functions of complement. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):503-16.
8. Zehentmeier S, Pereira JP. Cell circuits and niches controlling B cell development. *Immunological Reviews*. 2019;289(1):142-57.
9. Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity*. 2018;48(2):202-13.
10. Worbs T, Hammerschmidt SI, Forster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):30-48.
11. Centers for Disease Control and Prevention. *Vaccines and Immunizations: The Basics*. Washington, DC: Government Printing Office (2012).

# อวัยวะที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันและ การเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาว (Lymphoid organs and Leukocyte migration)

## 2

รังสิมา เจริญตระกูล

### เนื้อหาของบทนี้ ประกอบด้วย:

- Lymphoid organs
- Leukocyte migration and circulation
- Leukocyte-endothelial interaction

### A. Lymphoid organs

อวัยวะและเนื้อเยื่อของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ (1, 2)

1. Primary lymphoid organ (central lymphoid organ) ได้แก่ เนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโต และพัฒนาการของเซลล์ภูมิคุ้มกัน โดยอวัยวะที่ทำหน้าที่นี้ได้แก่ไขกระดูก (bone marrow) และต่อมไทมัส (thymus gland)

1.1 ไขกระดูก (bone marrow) โดยกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดรวมถึงเซลล์ภูมิคุ้มกัน (hematopoiesis) เริ่มต้นที่ตับ ตั้งแต่ที่ร่างกายยังเป็นตัวอ่อนอยู่ในครรภ์มารดา อายุครรภ์ 3-4 เดือน ต่อมาเมื่อทารกมีการเจริญและคลอดออกมา กระบวนการ hematopoiesis จะย้ายไปที่ไขกระดูก โดยเกิดขึ้นทั่วบริเวณของเนื้อกระดูก และเมื่อร่างกายเจริญเติบโตมากขึ้น กระบวนการนี้จะเกิดขึ้นอยู่เพียงแค่บริเวณแกนกระดูก คือ red marrow ซึ่งสุดท้ายเมื่อมีการเจริญเติบโตมากขึ้นจาก

วัยรุ่นเป็นต้นไป กระบวนการนี้จะจำกัดอยู่ที่บริเวณกระดูกบางส่วนของร่างกาย ได้แก่ กระดูกหน้าอก (sternum), กระดูกสันหลัง (vertebrae), กระดูกสะโพก (iliac bone) และ กระดูกซี่โครง (rib) (3)

เซลล์ที่เป็นต้นกำเนิดของเม็ดเลือดรวมถึงเซลล์ภูมิคุ้มกัน คือ hematopoietic stem cell (HSC) ซึ่งจะอาศัยอยู่ภายในไขกระดูก นอกจากนี้ภายในของไขกระดูกยังมีกลุ่มเซลล์ที่มีได้มีการเจริญไปเป็นเซลล์เม็ดเลือด หรือ non-hematopoietic cell ซึ่งจะคอยทำหน้าที่ส่งสัญญาณ และสร้าง cytokine ที่มีความสำคัญต่อการเจริญและการแบ่งตัวของเซลล์เม็ดเลือด เรียกว่า colony-stimulating factor ได้แก่ stem cell factor (c-Kit ligand), IL-3, IL-7, granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF), monocyte colony-stimulating factor (M-CSF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), Flt-3 ligand เป็นต้น (ตารางที่ 1)

นอกจากนี้ ไขกระดูกยังเป็นบริเวณที่อยู่อาศัยของ memory cell ของทั้ง T และ B lymphocyte (หรือ T และ B cell) ได้แก่ antibody-secreting plasma cell, memory T cell และ recirculating mature follicular B cell เป็นต้น ซึ่งไขกระดูกเป็นอวัยวะที่สำคัญในการเจริญเติบโตของ B lymphocyte โดยในไขกระดูกจะเกิดกระบวนการ negative

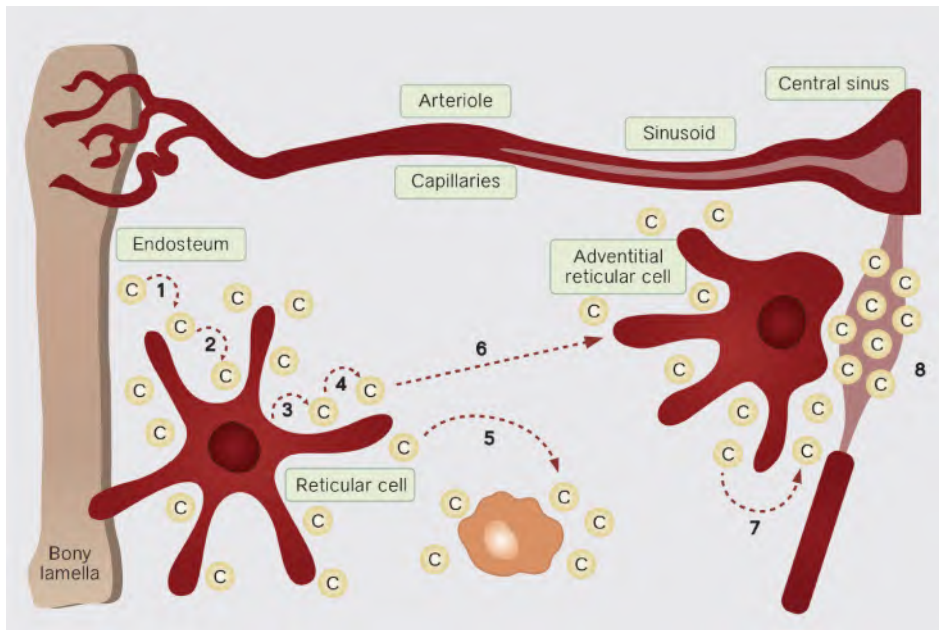
ตารางที่ 1. cytokine ที่สำคัญในกระบวนการ hematopoiesis

| Cytokine                                                     | แหล่งกำเนิด cytokine                                                | เซลล์เป้าหมาย                                                         | เซลล์เป้าหมายปลายทาง                                         |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Stem cell factor<br>(c-kit ligand)                           | bone marrow stromal cells                                           | hematopoietic stem cells                                              | เซลล์ทั้งหมด                                                 |
| Interleukin-7                                                | fibroblasts<br>bone marrow stromal cells                            | immature lymphoid progenitors                                         | T lymphocytes                                                |
| Interleukin-3                                                | T lymphocytes                                                       | immature progenitors                                                  | เซลล์ทั้งหมด                                                 |
| Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor<br>(GM-CSF) | T lymphocytes<br>macrophages<br>endothelial cells<br>fibroblasts    | immature และ committed myeloid progenitors mature macrophages         | granulocytes<br>monocytes<br>macrophages                     |
| Monocyte colony-stimulating factor (M-CSF)                   | macrophages, endothelial cells,<br>bone marrow cells<br>fibroblasts | committed progenitors                                                 | monocytes                                                    |
| Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)                | macrophages<br>fibroblasts<br>endothelial cells                     | committed granulocyte progenitors                                     | granulocytes                                                 |
| Flt-3 ligand                                                 | bone marrow stromal cells                                           | hematopoietic stem cells,<br>dendritic cell, B lymphocyte progenitors | classical และ plasmacytoid dendritic cells,<br>B lymphocytes |

selection ซึ่งได้แก่ การเกิด programmed cell death (หรือ apoptosis) และการถูกเก็บกินโดย bone marrow macrophage โดยจะเกิดขึ้นกับเซลล์ที่มีการแสดงออกของ B cell receptor (immunoglobulin) ที่ไม่ได้คุณภาพ เช่น เป็น B lymphocyte ที่มีลักษณะ non-productive rearrangement หรือ เกิดเป็น self-reactive B lymphocyte เป็นต้น โดยประมาณว่า B lymphocyte มากกว่าร้อยละ 75 ที่ถูกสร้างขึ้น มาจะถูกกำจัดไปในไขกระดูกเนื่องจากกระบวนการ ที่กล่าวมานี้ (รูปที่ 1)

1.2 ต่อมไทมัส (thymus gland) เป็นอวัยวะ ที่อยู่บริเวณ anterior mediastinum แบ่งออกเป็น 2 lobe โดยแต่ละ lobe จะแบ่งย่อยเป็น lobule หลายๆ lobules เนื้อเยื่อของต่อมไทมัสสามารถแบ่ง ออกได้เป็น 2 บริเวณ คือ

1.2.1 Thymic cortex คือ บริเวณริมขอบ นอกของเนื้อเยื่อต่อมไทมัสในแต่ละ lobule โดยจะ มีการติดสีย้อม H&E staining ที่เข้มข้นมา ซึ่งเป็น บริเวณที่อยู่ของ T lymphocyte จำนวนมาก (thymocyte) นอกจากนี้ยังพบ cortical thymic epithelial cell ในบริเวณ thymic cortex และ thymic nurse cell ในบริเวณ thymic outer cortex โดยกลุ่มของ cortical thymic epithelial cell มีความสำคัญใน กระบวนการ positive selection ของ T lymphocyte โดยทำหน้าที่นำเสนอ MHC class I และ MHC class II molecule ที่จับอยู่กับ self-peptide ให้กับ T lymphocyte ตัวอ่อน เพื่อจะคัดเลือก T lymphocyte ที่มีความสามารถในการจับกับ MHC-peptide complex หลวมๆ (low affinity) และให้เซลล์นั้นมี ชีวิตรอดต่อไป ส่วน thymic nurse cell มีหน้าที่หลัง



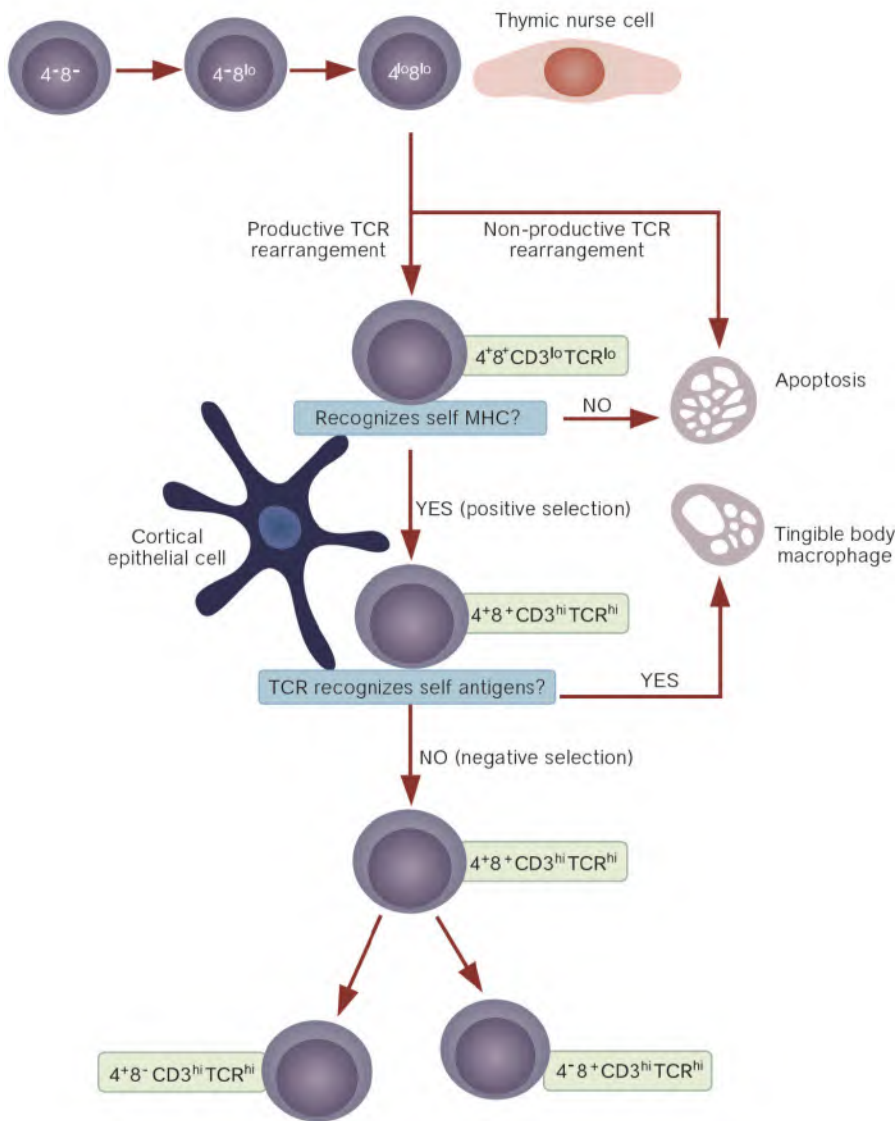
รูปที่ 1. กระบวนการ B lymphocyte development และ B lymphocyte selection ในไขกระดูก (C = B cell precursors)

cytokine ที่มีความสำคัญต่อการเจริญและ พัฒนาการของ T lymphocyte ในต่อมไทมัส

1.2.2 Thymic medulla คือ บริเวณตรงกลางของ lobule ของต่อมไทมัส จะเป็นบริเวณที่มีการติดสีย้อม H&E staining ที่จางกว่าบริเวณของ thymic cortex โดยในบริเวณนี้จะพบ medullary thymic epithelial cell (MTEC) ที่ทำหน้าที่นำเสนอ self-peptide ผ่าน MHC molecule ให้แก่ T lymphocyte ตัวอ่อนที่กำลังผ่านกระบวนการ negative selection เพื่อคัดเลือก T lymphocyte ที่จับกับ self-peptide (self-reactive T cell) อย่างเหนียวแน่นเกินไป (high affinity) ออกไปด้วยการทำลาย เพื่อที่จะป้องกันไม่ให้ self-reactive T cell หลุดรอดออกมาจากต่อมไทมัส โดยกลุ่มของ MTEC ที่มีการรวมตัวกันอย่างหนาแน่นในบริเวณของ thymic medulla นั้น จะเกิดเป็นโครงสร้างที่เรียกว่า "Hassall's corpuscles" นั้นเอง

เนื้อเยื่อของต่อมไทมัส ส่วนที่เป็น epithelial cell นั้นมีพัฒนาการมาจาก 3<sup>rd</sup> branchial pouch ในช่วงที่เป็น embryo เมื่อมีความผิดปกติของการเจริญของ 3<sup>rd</sup> branchial pouch เช่นในกรณีของผู้ป่วยโรค DiGeorge syndrome จะทำให้เกิดความผิดปกติของการพัฒนาของต่อมไทมัส และเกิดเป็นภาวะผิดปกติของ T lymphocyte deficiency ขึ้นมาได้

กระบวนการเกิด T lymphocyte development (4) ในต่อมไทมัสนั้นเซลล์ต้นกำเนิด หรือ T progenitor cell ที่เดินทางมาจากไขกระดูก (pre-thymic T cell) และเข้ามาในต่อมไทมัสแล้วเข้าไปสู่บริเวณ thymic cortex จะไปมีปฏิสัมพันธ์กับ cortical thymic epithelial cell และเกิดกระบวนการ positive selection ขึ้น หลังจากนั้น T lymphocyte เหล่านี้จึงเดินทางเข้ามาสู่ส่วนกลางของ lobule ของต่อมไทมัส เข้าไปสู่บริเวณ thymic medulla และมีปฏิสัมพันธ์กับ MTEC เกิดกระบวนการ negative

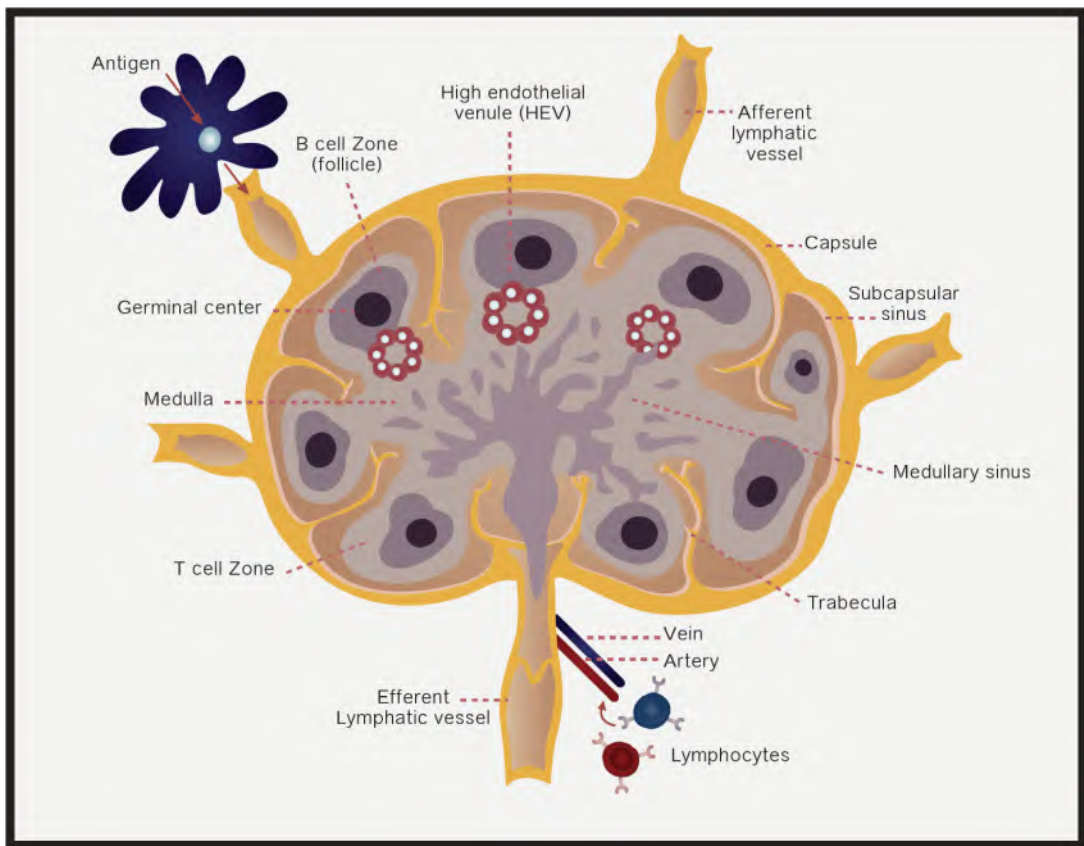


รูปที่ 2. การเกิด T lymphocyte development และ T lymphocyte differentiation ภายในต่อมไทมัส

selection ขึ้น ซึ่งหาก T lymphocyte ไม่สามารถเกิด T cell receptor rearrangement ได้ หรือมีคุณลักษณะเป็น self-reactive T lymphocyte ขึ้นมา เซลล์เหล่านี้ก็จะถูกกำจัดออกไปโดยกระบวนการ apoptosis (รูปที่ 2) และเมื่อ T lymphocyte ได้ผ่านกระบวนการ selection ทั้งสองเป็นที่เรียบร้อยแล้ว ก็จะเดินทางออกจาก thymic medulla ไปยัง

เส้นเลือด เพื่อเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด และทำหน้าที่จับกับแอนติเจนที่ผ่านเข้ามาสู่ร่างกายต่อไป ซึ่งจะกล่าวอย่างละเอียดในบทต่อไป

ต่อมไทมัสมีการเจริญเติบโตและมีขนาดใหญ่ที่สุดเริ่มตั้งแต่ตอนเป็นทารก จนเมื่อเริ่มย่างเข้าสู่วัยรุ่นต่อมไทมัสจะฝ่อลงเรื่อยๆ ตามอายุที่มากขึ้น



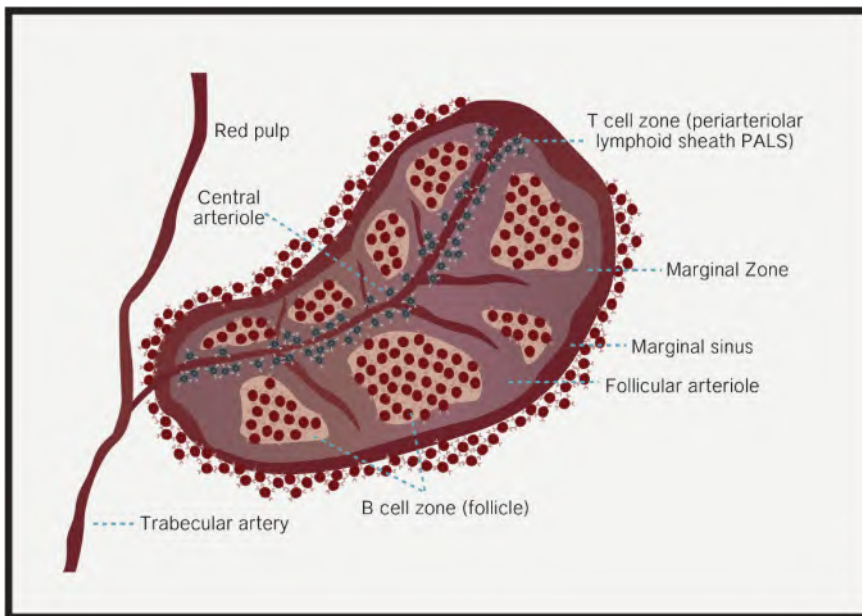
รูปที่ 3. ต่อมน้ำเหลืองและเส้นทางลำเลียงแอนติเจนที่เข้ามาทางหลอดน้ำเหลือง และการลำเลียง lymphocyte ผ่านหลอดเลือดเข้ามาในต่อมน้ำเหลือง

2. Secondary lymphoid organ (peripheral lymphoid organ) ได้แก่ เนื้อเยื่อภูมิคุ้มกันของร่างกายที่เกี่ยวข้องกับการดักจับแอนติเจนโดยอาศัย antigen presenting cell (APC) เช่น macrophage และ dendritic cell ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจนที่ผ่านเข้ามาสู่ร่างกายให้กับ T และ B lymphocyte โดยอวัยวะที่สำคัญที่ทำหน้าที่นี้ได้แก่ ต่อมน้ำเหลือง (lymph node) และ ม้าม (spleen) เป็นต้น

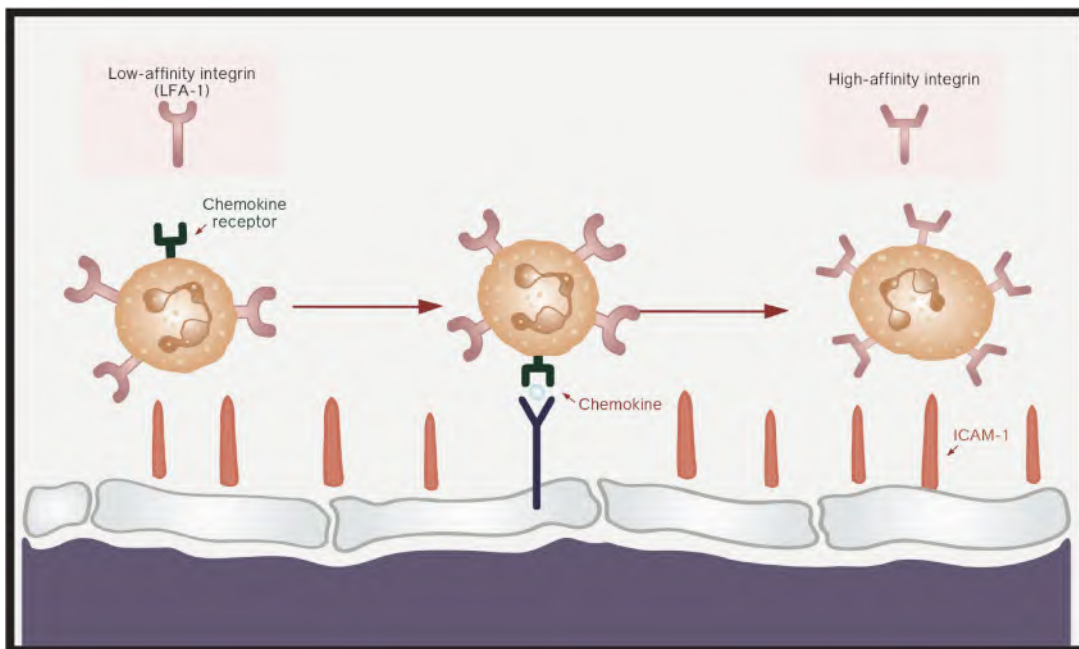
2.1 ต่อมน้ำเหลือง (lymph node) เป็นเนื้อเยื่อที่มีลักษณะเป็น nodule เล็กๆ ที่มีเยื่อหุ้มล้อมรอบ (encapsulated structure) โดยจะพบต่อมน้ำเหลืองทั่วร่างกายของคนได้มากกว่า 500 ต่อม

ซึ่งน้ำเหลืองจะมีการไหลเวียนระหว่างต่อมน้ำเหลืองผ่านทางท่อน้ำเหลือง ซึ่งเรียกรวมๆ ว่าระบบไหลเวียนน้ำเหลือง (lymphatic system) ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดในบทต่อไป แอนติเจนที่อยู่ในร่างกายจะสามารถเดินทางผ่านระบบไหลเวียนน้ำเหลือง และเข้ามาสู่ต่อมน้ำเหลืองโดยผ่านเส้นทาง afferent lymphatic และผ่าน cortex เข้าสู่ด้านใน medulla ตามลำดับ จากนั้นก็จะเดินทางออกจากต่อมน้ำเหลืองผ่านเส้นทาง efferent lymphatic ไปยังบริเวณส่วนอื่นของร่างกายต่อไป (รูปที่ 3)

เนื้อเยื่อของต่อมน้ำเหลืองสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 บริเวณ คือ



รูปที่ 4. บริเวณ T cell zone และ B cell zone ของม้าม



รูปที่ 5. การเกิด conformational change ของ LFA-1 จากโครงสร้าง low-affinity เป็น high-affinity binding

2.1.1 Cortex เป็นบริเวณริมนอกของต่อมน้ำเหลืองที่มีการรวมตัวของ B lymphocyte อยางหนาแน่น เรียกว่า lymphoid follicle โดยในแต่ละ follicle จะมีใจกลางเป็น germinal center ที่มี B lymphocyte ที่กำลังเพิ่มจำนวนและมีการเปลี่ยนแปลงหลังจากตอบสนองต่อแอนติเจน (B lymphocyte proliferation/differentiation) เพื่อที่จะทำหน้าที่ในการหลั่งแอนติบอดีโดยเป็นบริเวณที่ B lymphocyte จะย้อมติดสี H&E staining เข้ม (dark zone) จากนั้น B lymphocyte จะเดินทางไปอยู่บริเวณที่ย้อมติดสี H&E staining ที่อ่อน (light zone) ตรงใจกลางของ germinal center ของต่อมน้ำเหลือง ซึ่งบริเวณนี้จะมี B lymphocyte ที่หยุดการแบ่งตัวแล้ว (centrocyte) และกำลังรอสัญญาณการอยู่รอดจากเซลล์เนื้อเยื่อข้างเคียง

สำหรับ lymphoid follicle ที่ไม่เคยได้รับแอนติเจนจะไม่มี germinal center เรียกว่า “primary follicle” ส่วน follicle ที่เคยได้รับแอนติเจนมาแล้ว และ B lymphocyte เกิดการตอบสนองและแบ่งตัว จะมี germinal center เกิดขึ้น เรียกว่า “secondary follicle” ดังนั้นบริเวณ cortex จึงเป็นบริเวณที่มีความสำคัญของ B lymphocyte คือ เกิด B lymphocyte proliferation และการคัดเลือก B lymphocyte เพื่อให้ได้เซลล์ที่มีความสามารถในการจับกับแอนติเจนที่แน่นมากขึ้น (higher affinity และ affinity maturation) รวมทั้งสร้าง memory B cell และ long-lived plasma cell

2.1.2 Paracortex เป็นบริเวณที่อยู่ด้านในของต่อมน้ำเหลือง ซึ่งเป็นที่อยู่อาศัยของ T lymphocyte โดยเซลล์จะแทรกอยู่ระหว่างเซลล์เนื้อเยื่อของต่อมน้ำเหลืองที่มีลักษณะเป็นร่างแห หรือ fibroblastic reticular cell (FRC) โดยบริเวณนี้จะประกอบด้วย extracellular matrix และ collagen fiber รวมกัน ซึ่งร่างแหเหล่านี้จะวางตัวพาดตั้งแต่บริเวณ subcapsular sinus มาถึง cortex มาจนถึง medulla ส่วนหนึ่งของ FRC ที่อยู่บริเวณ cortex นั้น เรียกว่า high

endothelial vessel (HEV) ซึ่งเป็นหลอดเลือดพิเศษที่เป็นเส้นทางเข้าของ lymphocyte ที่เดินทางมาจากกระแสเลือด และเข้ามาในต่อมน้ำเหลือง เพื่อที่จะมาเจอกับแอนติเจนที่ถูกกล่าเลียงมาทางระบบน้ำเหลืองทาง afferent lymphatic โดยพบว่า T lymphocyte ในต่อมน้ำเหลืองมากกว่าร้อยละ 70 เป็นชนิด CD4+ แต่ชนิด CD8+ จะน้อยกว่ามาก นอกจากนี้บริเวณ paracortex ของต่อมน้ำเหลืองยังเป็นที่อยู่อาศัยของ dendritic cell ที่คอยดักจับแอนติเจนที่เข้ามาในต่อมน้ำเหลือง เพื่อนำเสนอแอนติเจนให้กับ T lymphocyte

2.1.3 Medulla เป็นบริเวณที่อยู่บริเวณตรงกลางสุดของแต่ละต่อมน้ำเหลือง จะพบ lymphocyte ในปริมาณน้อย ส่วนมากจะเป็น plasma cell

สำหรับการจัดเรียงตัวของ T และ B lymphocyte ในต่อมน้ำเหลืองที่แบ่งเป็น T cell zone และ B cell zone นั้น เกิดจากการส่งสัญญาณของ cytokine หรือ chemokine ที่หลั่งออกมาจากเซลล์ของเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลือง และ cytokine หรือ chemokine เหล่านั้นไปจับกับ receptor ที่มีการแสดงออกอยู่บนผิวเซลล์ ยกตัวอย่างเช่น T lymphocyte หรือ dendritic cell มีการแสดงออกของตัวรับ chemokine (chemokine receptor) ชนิด CCR7 ซึ่งมีความจำเพาะกับ chemokine ชนิด CCL19 และ CCL21 ซึ่งหลั่งออกมาจาก stromal cell บริเวณ T cell zone ของต่อมน้ำเหลือง ดังนั้น T lymphocyte และ dendritic cell ที่มี receptor ชนิดนี้ ก็จะเคลื่อนตัวมาบริเวณ T cell zone ของต่อมน้ำเหลือง ลักษณะเช่นนี้ทำให้ T cell และ dendritic cell ที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือด ได้มีโอกาสมาเจอกันภายใน T cell zone เพื่อที่จะเกิดกระบวนการนำเสนอแอนติเจนจาก dendritic cell ให้กับ T lymphocyte เป็นต้น

สำหรับ B lymphocyte นั้นมีการแสดงออกของ chemokine receptor ชนิด CCR7 น้อย แต่มีการแสดงออกของ chemokine receptor ชนิด CXCR5 สูง ซึ่งมีความจำเพาะกับ CXCL13 ที่สร้างมาจาก

follicular dendritic cell ของบริเวณ B cell zone ในต่อมน้ำเหลือง จึงทำให้ B lymphocyte เคลื่อนที่เข้ามาสู่ B cell zone และมาพบกับ follicular dendritic cell นั้นเอง ซึ่งการที่ B และ T lymphocyte นั้นอยู่ต่างบริเวณและมีการแยกกันอย่างชัดเจนในต่อมน้ำเหลือง ทำให้ B และ T lymphocyte จะไม่ได้มาปฏิสัมพันธ์กัน จนกว่าจะได้เจอกับ antigen แล้ว จึงมาทำงานร่วมกัน

การลำเลียงของแอนติเจนภายในต่อมน้ำเหลืองนั้น จะจำแนกได้ตามขนาด (molecular weight) ของแอนติเจนที่เข้ามาในต่อมน้ำเหลือง โดยที่แอนติเจนที่มีขนาดใหญ่ (high-molecular weight) และเชื้อจุลชีพจะผ่านเข้ามาทาง sinus บริเวณ cortex ของต่อมน้ำเหลือง โดยแอนติเจนที่ผ่านเข้ามาจะถูกจับกินโดย macrophage และนำเสนอแอนติเจนให้กับ B lymphocyte ที่อยู่ในบริเวณนั้น และทำให้ร่างกายมีการตอบสนองต่อแอนติเจนเหล่านี้ โดยการสร้างแอนติบอดีขึ้น ส่วนแอนติเจนที่มีขนาดเล็กลงมา (low-molecular weight) จะถูกลำเลียงออกนอก sinus ไปทาง FRC ไปให้กับ resident dendritic cell ซึ่งมีการยื่น dendrite ออกมาเพื่อจับกินแอนติเจนเหล่านี้โดยกระบวนการ pinocytosis และนำเสนอต่อให้กับ T lymphocyte นอกจากนี้ cytokine ต่างๆ ที่ถูกสร้างมาจากส่วนอื่นของร่างกาย หรือบริเวณที่เกิดการติดเชื้อจะส่งผลทำให้เซลล์ในต่อมน้ำเหลืองเดินทางออกไปจากต่อมและกลับไปรวมตัวที่บริเวณที่มีการอักเสบขึ้น ทำให้เกิดการกระตุ้นของเซลล์ lymphocyte ให้เป็น effector cell และทำงานต่อไป

2.2 ม้าม (spleen) เป็นอวัยวะที่อยู่บริเวณทางด้านซ้ายส่วนบนของช่องท้อง และมีเส้นเลือดมาเลี้ยงจำนวนมาก เนื่องจากมีหน้าที่ดักจับแอนติเจนที่มาจากกระแสเลือด (blood-borne antigen) (รูปที่ 4) เนื้อเยื่อของม้ามแบ่งออกเป็น 2 ลักษณะ ได้แก่

2.2.1 Red pulp เป็นบริเวณที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงม้ามพาดผ่าน โดยเลือดจะถูกลำเลียงเข้ามา

ทาง splenic artery มาเปิดที่ arteriole และ sinusoid แล้วกลับมารวมกันไปสู่ venule และไหลออกมาทาง splenic vein ตามลำดับ โดยที่เส้นเลือดจะมี macrophage คอยรอตักจับแอนติเจนที่เข้ามาทางกระแสเลือด ซึ่งแอนติเจนที่สามารถเข้ามาทางกระแสเลือด ได้แก่ เซลล์ที่ถูกทำลายแล้ว (damaged cell) เช่น เม็ดเลือดแดงที่หมดอายุแล้ว, immune complex และเซลล์ที่ถูกเคลือบด้วยแอนติบอดี (opsonized cell) เป็นต้น

2.2.2 White pulp เป็นบริเวณที่อยู่อาศัยของ lymphocyte อย่างหนาแน่น ซึ่งรายล้อมอยู่รอบๆ splenic artery และแขนงต่างๆ ของเส้นเลือดที่อยู่ในม้าม บริเวณที่หุ้มรอบเส้นเลือดจะพบ T lymphocyte อยู่กันอย่างหนาแน่น เรียกว่า periaarteriolar lymphoid sheath (PALS) ซึ่งแยกออกจาก red pulp อย่างชัดเจน โดยขอบบริเวณที่เป็นรอยต่อระหว่าง red pulp และ white pulp นั้นจะมี marginal sinus เปิดอยู่ เรียกว่า marginal zone ซึ่งจะพบ B lymphocyte และ macrophage อยู่ในบริเวณนี้

ผู้ที่ไม่มีม้าม (asplenia) เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดม้าม (splenectomy) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกลุ่ม encapsulated bacteria เช่น *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* เป็นต้น เนื่องจากขาด marginal zone B cell ที่ทำหน้าที่ในการสร้างแอนติบอดีต่อ capsular polysaccharide ของเชื้อเหล่านี้ จึงไม่สามารถสร้างแอนติบอดีมาทำลายเชื้อได้ นอกจากนี้ยังขาด splenic macrophage ที่มี receptor ในการรับรู้ capsular polysaccharide ของเชื้อ จึงไม่สามารถกลืนกินและทำลายเชื้อเหล่านี้ให้หมดไปได้

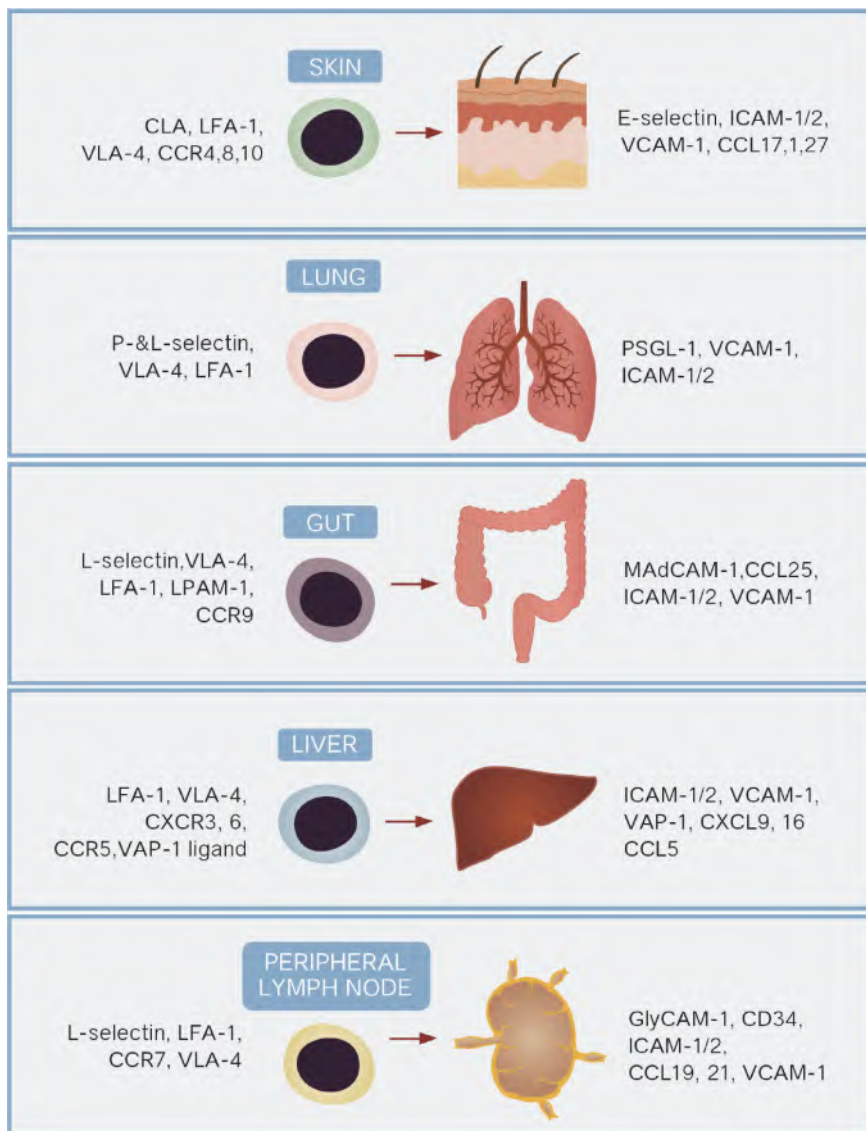
3. Regional lymphoid tissue ส่วนของร่างกายที่ต้องสัมผัสกับสิ่งแวดล้อม หรือสารปนเปื้อน เช่น ผิวหนัง ทางเดินหายใจ จะมีเนื้อเยื่อโครงสร้างทางภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อบริเวณนั้นๆ โดยที่จะมีต่อมน้ำเหลืองและมีเนื้อเยื่อ non-encapsulated

lymphoid tissue ซึ่งภายในจะประกอบไปด้วยเซลล์ของภูมิคุ้มกันบริเวณนั้น (resident immune cell) อาศัยอยู่ โดย regional lymphoid tissue แบ่งได้หลักๆ เป็น 2 บริเวณ คือ

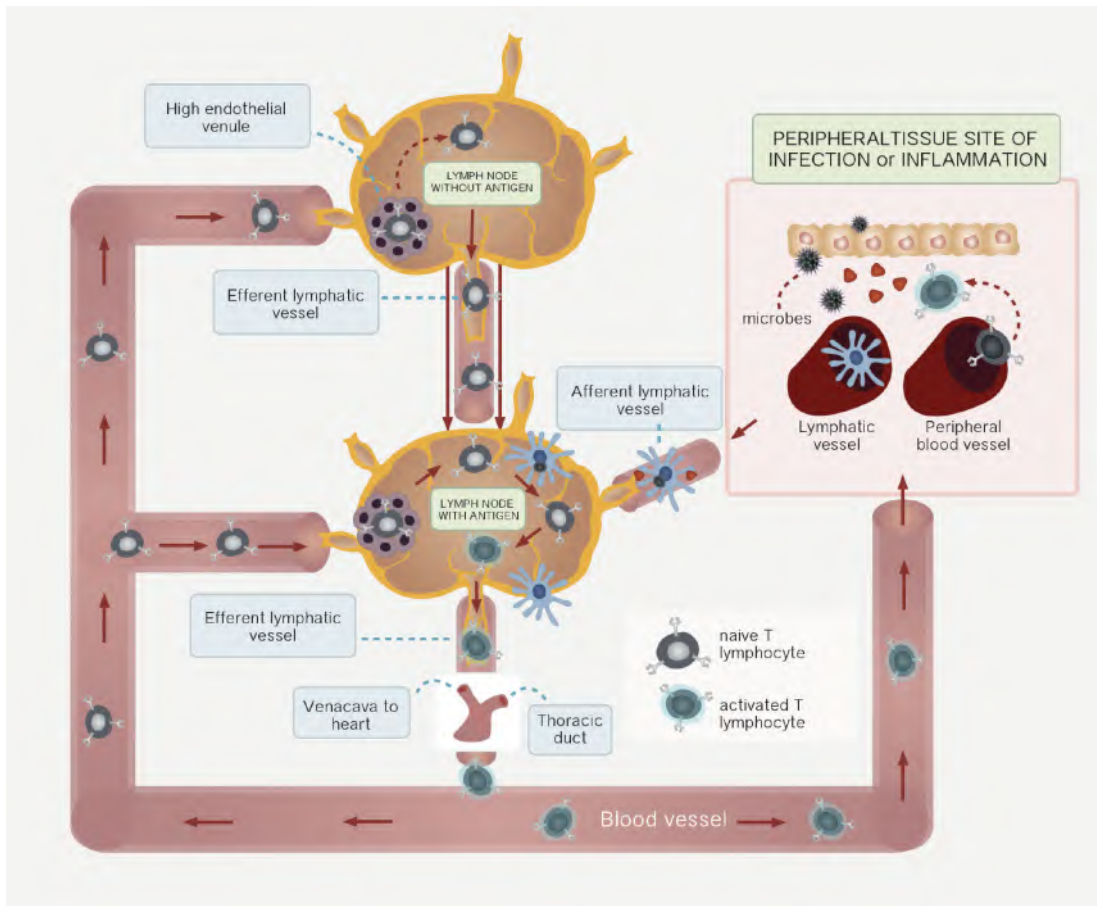
3.1 Mucosal-associated lymphoid tissue (MALT) ที่อยู่ตามเยื่อต่างๆ ได้แก่ เยื่อทางเดินอาหาร เยื่อทางเดินหายใจ โดยเยื่อเหล่านี้จะ

เป็นด่านแรกของร่างกายที่จะสัมผัสกับแอนติเจน และเชื้อจุลินทรีย์จากภายนอก และจากการรับประทานอาหาร และการหายใจ

3.2 Cutaneous-associated lymphoid tissue (CALT) ที่อยู่บริเวณผิวหนัง ซึ่งเป็นอวัยวะที่มีพื้นที่ผิวมาก และสัมผัสกับแอนติเจนจากภายนอก ร่างกายผ่านทางผิวหนังโดยตรง



รูปที่ 6. โมเลกุลต่างๆ บนเซลล์เม็ดเลือดขาว ทำให้เซลล์เดินทางไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกาย



รูปที่ 7. เส้นทางการเดินทางของ naïve T lymphocyte และ antigen-exposed T lymphocyte (effector cell) ในกระแสเลือด

## B. Leukocyte migration and circulation

เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะมีการเคลื่อนที่โดยอาศัยความช่วยเหลือจากโมเลกุลที่มีการแสดงออกบนผิวของเซลล์เม็ดเลือดขาวเอง และจากเซลล์ที่อยู่ตามผนังหลอดเลือด (endothelial cell) โดยโมเลกุลที่มีส่วนช่วยในการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวในร่างกาย (1, 2, 5-8) ได้แก่

1. Adhesion molecule แบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้

1.1 Selectin และ selectin ligand โดยที่ selectin เป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์ สามารถจับกับ

carbohydrate ได้ ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับขั้นตอนแรกในกระบวนการที่เซลล์เม็ดเลือดขาวจะจับกับ endothelial cell ของหลอดเลือด เพื่อเตรียมตัวเคลื่อนที่เข้าสู่เนื้อเยื่อ โดยผ่านชั้นของ endothelial cell ของหลอดเลือดออกไป (leukocyte migration)

ผิวของ endothelial cell จะมีการแสดงออกของ selectin 2 ชนิด ได้แก่ P-selectin (CD62P) และ E-selectin (CD62E) โดยที่การแสดงออกของ selectin เหล่านี้บนผิว endothelial cell นั้น สามารถถูกกระตุ้นได้ด้วย cytokine (เช่น IL-1 หรือ TNF- $\alpha$ ) และ lipopolysaccharide ซึ่งกลุ่มของ selectin ligand ที่จับกับ E-selectin และ P-selectin นั้นจะมี

โครงสร้างเป็น complex sialylated carbohydrate ซึ่งมีการแสดงออกอยู่บนเซลล์เม็ดเลือดขาว และเซลล์ต่างๆ ของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น granulocyte, monocyte และ effector และ memory T cell เป็นต้น

selectin ที่พบอยู่บนผิวของเซลล์เม็ดเลือดขาวอีกชนิดหนึ่ง คือ L-selectin (CD62L) จะจับกับ L-selectin ligand ซึ่งอยู่บนผิวของ endothelial cell โดยการแสดงออกของ L-selectin ligand บนผิว endothelial cell เกิดจากการตอบสนองต่อ cytokine ที่หลั่งออกมาจากบริเวณเนื้อเยื่อใกล้เคียง เช่น เกิดภาวะติดเชื้อ (infection) หรือ ภาวะอักเสบ (inflammation) มีผลให้เกิดการระดมตัวของเซลล์เม็ดเลือดขาว (leukocyte recruitment) ให้มายังบริเวณที่เกิดภาวะติดเชื้อ หรือบริเวณที่เกิดการอักเสบขึ้น เป็นต้น

1.2 Integrin และ integrin ligand โดย integrin เป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์ ประกอบด้วย โครงสร้าง polypeptide chain คือ  $\alpha$ -chain และ  $\beta$ -chain ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการจับกันของเซลล์ (cell adhesion) ระหว่างเซลล์กับเซลล์ด้วยกัน หรือ ระหว่างเซลล์กับ extracellular matrix หรือ สารอื่นๆ โดยในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะมี integrin ที่สำคัญๆ และแสดงออกอยู่บนเซลล์เม็ดเลือดขาว คือ

1.2.1 Leukocyte function-associated antigen 1 (LFA-1) ซึ่ง ligand ของ LFA-1 ได้แก่ intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1 หรือ CD54), ICAM-2 และ ICAM-3 ซึ่งเป็น glycoprotein ที่อยู่บนผิวเซลล์ของ endothelial cell จากการกระตุ้นของ cytokine

1.2.2 Very late antigen 4 (VLA4) ซึ่ง ligand ของ VLA-4 ได้แก่ vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1 หรือ CD106)

1.2.3 Mac-1 (CD11b/CD18) เป็น integrin และมีคุณลักษณะเป็น complement receptor ที่อยู่บน monocyte จับกับ iC3b และ C4b

โดย integrin จะตอบสนองต่อสัญญาณที่มาจากภายในเซลล์ เช่น การที่เซลล์นั้นมี chemokine receptor จับกับ chemokine ทำให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ ส่งสัญญาณไปทำให้ integrin เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง (conformational change) ที่มี affinity เพิ่มมากขึ้น จากเดิมที่ integrin มีลักษณะของ extracellular ligand-binding globular head ที่พับลงมาจากก้าน ทำให้ส่วนที่จะไปจับกับ ligand นั้นถูกซ่อนอยู่ ต่อมาเมื่อได้รับสัญญาณกระตุ้นจากภายในเซลล์ (inside-out signaling) เช่น สัญญาณจาก chemokine ทำให้ส่วนของ extracellular ligand-binding globular head นั้น เกิดการยืดออก และเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของการจับ ทำให้สามารถจับกับ ligand ได้แน่น (increased affinity) มากขึ้น (รูปที่ 5)

2. Chemokine และ chemokine receptor กลุ่มของ chemokine นั้น เป็นกลุ่ม cytokine ที่มีผลช่วยในการกระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาวมีการเคลื่อนตัว และควบคุมการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวด้วย โดยการเรียกกลุ่มเซลล์ neutrophil มักจะเกิดจากชนิด CXC chemokine, และการเรียกกลุ่มเซลล์ monocyte มักเกิดจากชนิด CC chemokine ส่วนการเรียกกลุ่มเซลล์ lymphocyte จะเกิดจากทั้งชนิด CXC และ CC chemokine

chemokine และ chemokine receptor จะมีบทบาทในภาวะอักเสบ โดยไปเพิ่มความสามารถในการจับกันระหว่างเซลล์เม็ดเลือดขาวกับ endothelium และการดึงดูดเซลล์เม็ดเลือดขาวให้มายังบริเวณที่เกิดการติดเชื้อ โดย chemokine จะมีความเข้มข้นที่สูงบริเวณที่เกิดการอักเสบ และความเข้มข้นลดลงเมื่อห่างออกจากบริเวณดังกล่าว (gradient concentration) จึงทำให้เซลล์สามารถรับรู้ได้ว่าจะต้องเดินทางไปยังบริเวณส่วนของร่างกายส่วนใด ตัวอย่างของโมเลกุลที่ประกอบกัน แสดงดังรูปที่ 6

### C. Leukocyte-endothelial cell interaction

กระบวนการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาว (leukocyte migration) ต้องอาศัยการทำงานร่วมกันระหว่าง selectin, integrin และ chemokine เพื่อควบคุมทิศทางการเคลื่อนที่ของเซลล์ต่างๆ ไปยังเนื้อเยื่อตามส่วนต่างๆ ของร่างกายได้ โดยกระบวนการของเซลล์เม็ดเลือดขาวเดินทางไปยังเนื้อเยื่อที่เกิดการติดเชื้อหรืออักเสบนั้น จะได้กล่าวอย่างละเอียดในบทต่อไป

1. การเคลื่อนที่ของ neutrophil และ monocyte โดย neutrophil และ monocyte เป็นเซลล์กลุ่มแรกที่เคลื่อนตัวออกจากกระแสเลือดเข้ามายังบริเวณที่เกิดการติดเชื้อ หรือ เกิดการอักเสบขึ้น โดยการเคลื่อนที่ของเซลล์ทั้ง 2 ชนิด จะถูกกำหนดด้วย chemokine ที่หลั่งออกมาจากเนื้อเยื่อที่เกิดการติดเชื้อ หรือเกิดการอักเสบ

1.1 neutrophil จะมีการแสดงออกของ CXCR1 และ CXCR2 ซึ่งมีความจำเพาะกับ IL-8 (CXCL8) ที่หลั่งมาจาก tissue macrophage ที่อยู่ในบริเวณที่มีการติดเชื้อ หรืออักเสบ

1.2 monocyte จะมีการแสดงออกของ CCR2 ซึ่งจำเพาะกับ CCL2 (MCP-1)

2. การเคลื่อนที่ของ T lymphocyte (รูปที่ 7) สามารถแบ่งได้เป็น 3 ลักษณะ (11-13) ได้แก่

2.1 naïve T lymphocyte recirculation การไหลเวียนโดยกลไกของการเกิด homing mechanism ของเซลล์ภูมิคุ้มกันของร่างกาย (อัตราการไหลเวียนของ T lymphocyte ที่ผ่านต่อมน้ำเหลืองเฉลี่ยประมาณ 1 เซลล์ต่อต่อมน้ำเหลืองต่อวัน) เมื่อร่างกายเกิดการติดเชื้อจะมีการหลั่ง cytokine ออกมาทำให้อัตราการไหลเวียนเลือดสูงขึ้น จึงเป็นผลให้มีการเพิ่มอัตราการไหลเวียนของ T lymphocyte เข้าสู่ต่อมน้ำเหลือง โดย T lymphocyte นั้นจะไหลเวียนเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองโดยผ่าน HEV ดังได้กล่าวมาแล้วโดยกลไกที่มาควบคุมการเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองของ T lymphocyte จะมี selectin, integrin และ chemokine เข้า

มาเกี่ยวข้อง เช่นเดียวกับการที่เซลล์เม็ดเลือดขาวเดินทางออกจากหลอดเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อที่ติดเชื้อ หรือ อักเสบ เพียงแต่โมเลกุลที่ใช้ในการจับกันของเซลล์จะแตกต่างกัน คือ

2.1.1 การกลิ้งของ T cell บน HEV เพื่อเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองจะใช้ L-selectin ที่มีการแสดงออกบน T lymphocyte จับกับ peripheral node addressin (PNA) ที่อยู่บน HEV หากเป็นการเคลื่อนที่เข้าไปใน Peyer's patches ที่อยู่บริเวณเยื่อลำไส้ naïve T lymphocyte ก็จะมีการแสดงออกของ L-selectin และ  $\alpha 4\beta 7$  integrin ซึ่งโมเลกุลทั้ง 2 นี้ จะจับกับ mucosal addressin cell adhesion molecule 1 (MadCAM-1) ที่อยู่บริเวณ Peyer's patches ในลำไส้

2.1.2 การจับกันของ T lymphocyte กับ HEV อย่างเหนียวแน่น โดยใช้ LFA-1 integrin เป็นหลัก

2.1.3 chemokine ที่กระตุ้นให้ LFA-1 เกิดการเปลี่ยนโครงสร้าง ทำให้เกิดการจับกันแบบ high affinity ได้แก่ CCL19 และ CCL21 ซึ่งหลั่งมาจาก fibroblast reticular cell ที่อยู่ภายใน T cell zone และ HEV เอง โดยที่ทั้ง CCL19 และ CCL21 จะทำหน้าที่จับกับ CCR7 ที่แสดงออกบนผิวของ naïve T lymphocyte

ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายยังมีวิธีการควบคุมให้ T lymphocyte อยู่ในต่อมน้ำเหลืองนานขึ้นเมื่อเกิดการติดเชื้อโดยผ่านโมเลกุลไขมันที่เรียกว่า sphingosine 1-phosphate (S1P) ซึ่งจะจับกับโปรตีนบนผิวของ T lymphocyte ได้แก่ sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1PR1) ในสภาวะปกติจะพบ S1P ได้ทั่วไปในเนื้อเยื่อร่างกาย แต่เนื่องจากในเนื้อเยื่อและต่อมน้ำเหลืองนั้นมีเอนไซม์ที่ย่อย S1P ชื่อว่า S1P lyase ทำให้ระดับของ S1P มีปริมาณที่ลดลงกว่าในกระแสเลือด ดังนั้น naïve T lymphocyte ที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือด เมื่อเจอกับความเข้มข้นของ S1P ที่อยู่ในกระแสเลือด ทำให้ S1PR1

เกิด internalization เข้าไปใน T lymphocyte ไม่ให้มีการแสดงออกบนผิวเซลล์ ต่อมาเมื่อ naïve T lymphocyte เข้าสู่เนื้อเยื่อ หรือต่อมน้ำเหลืองซึ่งมีระดับ S1P ที่ต่ำกว่า ก็จะเป็นการเหนี่ยวนำให้ S1PR1 มีการแสดงออกขึ้นมาใหม่ โดยใช้เวลาหลายชั่วโมง ในช่วงระยะเวลานี้เองที่ naïve T lymphocyte จะอยู่ในต่อมน้ำเหลือง และทำให้เพิ่มโอกาสที่จะได้สัมผัสกับแอนติเจนที่ถูกนำเสนอโดย APC โดยที่ naïve T lymphocyte ที่มีได้สัมผัสกับแอนติเจนจะมีการแสดงออกของ S1PR1 ขึ้นมา ทำให้เกิดการไหลเวียนเข้าสู่บริเวณที่มีระดับความเข้มข้นของ S1P สูงๆ คือ กระแสเลือดในหลอดเลือดตามมานั่นเอง จึงเกิดการไหลเวียนเป็นวงจรเช่นนี้ จนกว่า naïve T lymphocyte จะได้เจอกับแอนติเจน ซึ่งก็จะได้กล่าวในหัวข้อย่อยต่อไป

2.2 Ag-exposed T lymphocyte circulation คือ หาก T lymphocyte รับรู้แอนติเจนผ่าน APC จะทำให้ S1PR1 ถูกกดการแสดงออกเอาไว้ และทำให้เซลล์ไม่ตอบสนองต่อ S1P ชั่วคราว และเมื่อ T lymphocyte ถูกกระตุ้นให้มีการแสดงออกของโปรตีนที่เป็น T lymphocyte activation marker ได้แก่ CD69 ซึ่งจะไปจับกับ S1PR1 เอาไว้อีก ทำให้เกิดการแสดงออกของ S1PR1 บนผิว T lymphocyte ลดลง จนเมื่อ T lymphocyte เกิดการ differentiation ก็จะมีสูญเสียการแสดงออกของ CD69 และทำให้เกิดการแสดงออกของ S1PR1 ขึ้นมาใหม่บนผิวเซลล์ เป็นผลให้ activated T lymphocyte (effector cell) นั้นๆ สามารถเดินทางเข้าสู่กระแสเลือดไปยังบริเวณที่ติดเชื้อ หรืออักเสบต่อไปได้

2.3 memory T cell circulation โดย memory T cell ที่เกิดขึ้นในร่างกายแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ central memory T cell และ peripheral memory T cell ซึ่ง central memory T cell จะอาศัยอยู่ใน secondary lymphoid organ เช่น ต่อมน้ำเหลือง ในขณะที่ peripheral memory T cell นั้นจะอาศัยอยู่ตามเนื้อเยื่อของร่างกาย เช่น ปอด ลำไส้

ผิวหนัง เป็นต้น การเดินทางของ memory T cell ใน 2 กลุ่มนี้จะแตกต่างกัน เนื่องจากการแสดงออกของโปรตีนที่จะนำทางเซลล์เหล่านี้มาสู่บริเวณต่างๆ นั้นแตกต่างกัน โดยที่ central memory T cell จะมีการแสดงออกของ CD45RO, CCR7<sup>hi</sup> และ L-selectin แต่ใน peripheral memory T cell จะมีการแสดงออกของ CD45RO, CCR7<sup>low</sup> และระดับของ L-selectin ที่ต่ำ ร่วมกับมีการแสดงออกของ chemokine receptor อื่นๆ ขึ้นมาทดแทน

3. การเคลื่อนที่ของ B lymphocyte การเคลื่อนที่ของ B lymphocyte นั้นจะคล้ายกับ T lymphocyte คือ เมื่อ immature B lymphocyte ออกจากไขกระดูกเดินทางไปสู่ส่วน red pulp และ white pulp ของม้าม ที่บริเวณ white pulp ซึ่งเป็นบริเวณ B cell zone จะมี CXCL13 (ซึ่งเป็น ligand ของ CXCR5) ที่มีอยู่ในปริมาณสูง naïve mature B lymphocyte ที่มีการแสดงออกของ CXCR5 บนผิวของเซลล์จึงเคลื่อนตัวมาบริเวณนี้ ของม้าม และเกิดการเจริญในม้ามเป็น follicular mature B lymphocyte แล้วเซลล์เหล่านี้จะเดินทางไปยังต่อมน้ำเหลืองต่อไป เพื่อจะรอจับกับแอนติเจนที่ไหลเข้ามาที่ต่อมน้ำเหลือง โดยการที่ follicular mature B lymphocyte เดินทางเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองนั้น เกิดจากการที่มีการแสดงออกของ CXCR4 และ CCR7 บนผิวเซลล์และจับกับ ligand ของมัน คือ CXCL12 และ CCL19/CCL21 ที่อยู่ในต่อมน้ำเหลือง และเมื่อ B lymphocyte เคลื่อนตัวออกจากต่อมน้ำเหลืองแล้ว จะมีการไหลเวียนกลับมาสู่ต่อมน้ำเหลืองซึ่งถูกควบคุมด้วย CXCR5 อีกครั้ง โดย CXCR5 อยู่บน follicular mature B lymphocyte จะจับกับ CXCL13 ซึ่งสร้างโดย non-hematopoietic stromal cell ในต่อมน้ำเหลือง

การเคลื่อนที่ของ follicular mature B lymphocyte ไปสู่บริเวณ Peyer's patches ในลำไส้จะมีการแสดงออกของ  $\alpha 4 \beta 7$  เพื่อจับกับ MadCAM-1 ที่แสดงออกบนเซลล์เยื่อลำไส้ สำหรับ antigen-exposed B lymphocyte ที่เกิดขึ้นภายหลังได้รับ

แอนติเจนแล้ว จะเปลี่ยนไปเป็น plasma cell ที่มีหน้าที่สร้างแอนติบอดี เซลล์กลุ่ม antibody-producing plasma cell นี้ก็จะเดินทางไปยังไขกระดูกเพื่อทำหน้าที่หลั่งแอนติบอดีที่นั่นและอาศัยอยู่ในไขกระดูกเป็นระยะเวลานาน (long-lived plasma cell) ต่อไป เพราะไขกระดูกมีสภาวะที่เหมาะสมต่อการอยู่รอดแบบระยะยาว (long-term survival) ของเซลล์

โดยสรุป การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต้องอาศัย primary lymphoid organ และ secondary lymphoid organ ในการจะสร้างลำเลียง และเกิดปฏิสัมพันธ์ของเซลล์ต่างๆ เพื่อให้การทำงานเป็นไปตามรูปแบบที่เหมาะสม โดยการควบคุมการเดินทางของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ อาศัยการทำงานร่วมกันระหว่าง adhesion molecule และ chemokine/chemokine receptor ที่แสดงออกอยู่บนผิวของเซลล์ และ cytokine ที่หลั่งออกมา เป็นต้น

#### เอกสารอ้างอิง (References)

1. Abbas AK, Lichtman, A.H., Pillai, S. Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2018.
2. Delves PJ MS, Burton DR. Roitt's Essential Immunology. 13th ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2017.
3. Jagannathan-Bogdan M, Zon LI. Hematopoiesis. Development. 2013;140(12):2463-7.
4. Klein L, Kyewski B, Allen PM, Hogquist KA. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see). Nature reviews Immunology. 2014;14(6):377-91.
5. Zlotnik A, Yoshie O, Nomiya H. The chemokine and chemokine receptor superfamilies and their molecular evolution. Genome biology. 2006;7(12):243.
6. Khalili AA, Ahmad MR. A Review of Cell Adhesion Studies for Biomedical and Biological Applications. International journal of molecular sciences. 2015;16(8):18149-84.
7. Harjunpaa H, Lloret Asens M, Guenther C, Fagerholm SC. Cell Adhesion Molecules and Their Roles and Regulation in the Immune and Tumor Microenvironment. Front Immunol. 2019;10:1078.
8. Sackstein R, Schatton T, Barthel SR. T-lymphocyte homing: an underappreciated yet critical hurdle for successful cancer immunotherapy. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 2017;97(6):669-97.
9. Murphy KP WC. Janway's Immunobiology. 9th ed. New York, London: Garland-Science; 2017.
10. WE P. Fundamental Immunology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
11. Krummel MF, Bartumeus F, Gerard A. T cell migration, search strategies and mechanisms. Nature reviews Immunology. 2016;16(3):193-201.
12. Mueller SN, Gebhardt T, Carbone FR, Heath WR. Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence. Annual review of immunology. 2013;31:137-61.
13. Walling BL, Kim M. LFA-1 in T Cell Migration and Differentiation. Front Immunol. 2018;9:952.

# ภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด

## (Innate immunity)

ดิเรกฤทธิ์ เชี่ยวเชิงชล

3

### เนื้อหาของบทนี้ ประกอบด้วย:

- ส่วนประกอบในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (components of innate immune response)
- การรับรู้ถึงสิ่งแปลกปลอม เชื้อโรค รวมไปถึง เซลล์ที่ตายหรือถูกทำลายในร่างกาย (recognition of microbes and damaged cells)
- ขบวนการการกลืนกินสิ่งแปลกปลอม เชื้อโรค และการฆ่าทำลายเชื้อโรค (phagocytosis and killing process)
- เซลล์อื่นๆ ที่มีหน้าที่สำคัญในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (other cellular components in innate immune response)
- กระบวนการอักเสบ และการต่อต้านเชื้อไวรัส (inflammation and antiviral response)
- การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง (stimulation of adaptive immune response)
- กลไกการยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (negative feedback mechanism)

ระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate immune response) สามารถพบได้ในสิ่งมีชีวิตเกือบทุกชนิดแต่ในสิ่งมีชีวิตที่มีวิวัฒนาการสูงจะมีระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง (adaptive immune response) หรือภูมิคุ้มกันที่จำเพาะร่วมด้วย (1) โดยภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังนั้นจะต้องอาศัยโครงสร้างที่ซับซ้อนกว่าภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด ซึ่งในมนุษย์ได้แก่ อวัยวะในระบบต่อมน้ำเหลือง (lymphoid organ) ต่างๆ นั่นเอง โดยการทำงานที่ผิดปกติของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังจะเป็นที่มาของโรคทางภูมิคุ้มกันต่างๆ เช่น โรคภูมิไวเกิน (hypersensitivity) โรคภูมิแพ้ (allergic disease) โรคภูมิต้านทานต่อต้านเนื้อเยื่อตนเอง (autoimmune disease) ซึ่งจะไม่เกิดในสิ่งมีชีวิตที่มีวิวัฒนาการต่ำ หรือ สัตว์ที่ไม่มีกระดูกสันหลัง

โดยระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดในมนุษย์จะมีหน้าที่หลัก คือ การปกป้องร่างกายจากเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอมต่างๆ โดยมีขบวนการการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมและก่อให้เกิดการอักเสบ หรือการต่อต้านเชื้อโรค เช่น เชื้อไวรัส อันนำไปสู่การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังให้ทำงานต่อไป

## A. ส่วนประกอบในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (components of innate immune response)

แบ่งออกได้เป็น 2 ส่วน ได้แก่

### 1. ส่วนที่มีหน้าที่ในการกีดขวาง (barriers)

ได้แก่ ส่วนที่ทำหน้าที่กีดขวางทางกายภาพ (anatomical barrier) และทางสรีระ (physiological barrier) โดยในส่วนของกีดขวางทางกายภาพ จะเป็นการเกาะกันแน่นของเซลล์พื้นผิว (epithelial cell) ในบริเวณต่างๆ ซึ่งมีโครงสร้างที่ทำให้เกิดการจับกันแน่น คือ ส่วนของ tight junction ที่ป้องกันไม่ให้เชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอมผ่านเข้ามาสู่ร่างกายได้ ยกตัวอย่างเช่น ผิวหนังจะมีการสะสมของชั้นเซลล์ที่ตายแล้ว เกิดเป็นชั้นที่ไคล (Stratum corneum) ซึ่งเป็นส่วนที่ทำหน้าที่ป้องกันสิ่งแปลกปลอมที่อยู่ภายนอกไม่ให้เข้าสู่ร่างกายได้ หรือส่วนของเยื่อหู และเยื่อเมือกต่างๆ จะมีส่วนที่เป็น glycoprotein เรียกว่า mucin ทำให้การกีดขวางและคอยดักจับจุลชีพต่างๆ ยิ่งไปกว่านั้นยังมีการผลิตสารที่ทำหน้าที่ในการฆ่าเชื้อโรคได้โดยตรง เรียกว่า antimicrobial peptide ซึ่งสารที่มีปริมาณมากในมนุษย์ ได้แก่ defensin และ cathelicidin โดยคุณสมบัติของการเป็นประจุบวกของสารเหล่านี้ ส่งผลให้เกิดการเคลื่อนที่เข้าไปจับกับพื้นผิวของจุลชีพซึ่งมีประจุลบได้ดีกว่าพื้นผิวของเซลล์ร่างกายมนุษย์เอง (2) เนื่องจากโครงสร้างของเชื้อจุลชีพมักจะเป็น acidic phospholipid เช่น phosphatidylglycerol แต่สำหรับมนุษย์จะเป็น phosphatidylcholine ที่มีประจุเป็นกลาง ดังนั้นการเกาะของ antimicrobial peptide กับ membrane ของเชื้อจุลชีพ จะส่งผลให้เกิดรูขึ้นบนพื้นผิวและทำลายโครงสร้างของเชื้อนำไปสู่การตายของเชื้อจุลชีพตามมา

ส่วนการกีดขวางด้วยระบบการทำงาน (physiological barrier) นั้น ได้แก่ การป้องกันการเข้าสู่ร่างกายของเชื้อจุลชีพ โดยการทำงานเกิดขึ้นอยู่ตลอดเวลา เช่น การพัดโบกของ cilia ภายใน

ระบบทางเดินหายใจ การไหลเวียนของอากาศ หรือ การไหลของน้ำปัสสาวะ น้ำตา ซึ่งจะทำให้การเกาะติดของเชื้อจุลชีพได้ยากขึ้น กรดที่หลั่งออกมาจากส่วนต่างๆ เช่น กระเพาะอาหาร เหนือ ปัสสาวะ ในน้ำเมือกช่องคลอด ทำให้เกิดภาวะที่ไม่เหมาะสมกับการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพ รวมไปถึงเอนไซม์ต่างๆ ที่ถูกสร้างขึ้นในอวัยวะนั้นๆ เช่น fatty acid ที่ผิวหนัง หรือ pepsin ในกระเพาะอาหาร และ salivary enzyme (lysozyme) ในน้ำลาย ก็ปรับสภาวะในอวัยวะนั้นๆ ให้ไม่เหมาะแก่การเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพ (3)

อย่างไรก็ตาม เชื้อจุลชีพบางชนิดจะมีการเจริญเติบโตไปในบางส่วนของร่างกาย และส่งผลให้เกิดการแก่งแย่งกันของอาหารที่อยู่ในบริเวณนั้นๆ เพื่อการเจริญเติบโต ซึ่งเชื้อนั้นอาจหลั่งสารบางอย่างที่ทำให้เชื้อจุลชีพชนิดอื่นๆ เจริญเติบโตได้น้อยลงโดยเชื้อจุลชีพตัวนั้นๆ จะมีการปรับตัวให้เข้ากับคนได้เป็นอย่างดี ซึ่งเรียกเชื้อจุลชีพในกลุ่มนั้นว่า normal flora หรือ microbiota เช่น *Lactobacillus* spp. ในช่องคลอด หรือ gut microbiota ในลำไส้ เป็นต้น (4)

2. ส่วนของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดและโมเลกุลที่ละลายอยู่ในส่วนที่เป็นของเหลวของร่างกาย (cellular components and humoral factors) กล่าวได้ว่า ทุกเซลล์ในร่างกาย (ยกเว้น lymphocyte) เป็นเซลล์ที่อยู่ในระบบภูมิคุ้มกันที่มีแต่กำเนิด โดยสิ่งที่เหมือนกันของเซลล์เหล่านี้ คือ จะมีการตอบสนองในรูปแบบเดียวกันหมดต่อเชื้อโรค หรือ สิ่งแปลกปลอมไม่ว่าจะเป็นเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมจะเป็นชนิดใดก็ตาม และประการที่สอง คือ ชนิดของการตอบสนองจะเป็นไปเหมือนเดิมทุกครั้งไม่ว่าจะมีการกระตุ้นด้วยเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมตัวเดิมกี่ครั้งก็ตาม โดยเราสามารถแบ่งเซลล์ในกลุ่มนี้อย่างกว้างๆ ออกเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่ในการกลืนกินเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอม (phagocyte), เซลล์ที่ทำหน้าที่ในการย่อยทำลายเชื้อหรือสิ่งแปลกปลอมและนำเสนอแอนติเจน

(antigen presenting cell), เซลล์ที่มีหน้าที่ในการปล่อยสารที่อยู่ใน granule (degranulating cell), เซลล์พิเศษที่เรียกว่า Natural killer cell (NK cell), และ เซลล์อื่นๆ

2.1 เซลล์ที่มีหน้าที่ในการกลืนกินเชื้อโรค และสิ่งแปลกปลอม (phagocyte) เซลล์ประเภทนี้เกิดจากการกลืนกินเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอม (phagocytosis) ได้ดี เนื่องจากเซลล์มีโครงสร้างที่จำเพาะและมีตัวรับ (receptor) ที่กระตุ้นให้เกิดการจับกิน โดยเซลล์หลักที่ทำหน้าที่ในการกลืนกินเชื้อโรค คือ neutrophil และ macrophage ซึ่งนอกจากหน้าที่หลักในการกลืนกินเชื้อโรคแล้ว phagocyte ยังมีหน้าที่สำคัญในการหลั่ง cytokine (ไซโตไคน์) อีกด้วย (ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดของไซโตไคน์ต่อไป)

2.1.1 neutrophil เป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดที่มีมากที่สุดในเลือดของมนุษย์ และมีบทบาทที่สำคัญมากในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่มีมาแต่กำเนิด ทำหน้าที่เป็นปราการด่านแรกในการกำจัดเชื้อโรคต่างๆ ที่ผ่านเข้ามาสู่ร่างกาย โดยปกติแล้ว neutrophil จะมีอายุเฉลี่ยประมาณ 2-3 วัน แต่สามารถอยู่ได้นานมากขึ้นหากมีการกระตุ้นจากเชื้อจุลชีพ หรือ cytokine เพื่อทำให้ neutrophil ทำหน้าที่ต่อไปในการกำจัดเชื้อโรค ซึ่งขบวนการที่ใช้ในการกำจัดเชื้อโรคนั้น ประกอบไปด้วย ขบวนการการกลืนกินเชื้อโรค (phagocytosis), การผลิตสาร reactive oxygen species (ROS) ที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ เพื่อทำลายเชื้อโรคหลังจากที่เชื้อโรคได้ถูกกลืนกินเข้ามาแล้วด้วยขบวนการ phagocytosis รวมทั้ง การปล่อยเอนไซม์ต่างๆ ที่อยู่ใน granule (degranulation) ของ neutrophil เพื่อร่วมกันออกมาทำลายเชื้อโรคที่ถูกกลืนกินเข้าไปภายในเซลล์และเชื้อที่อยู่ภายนอกเซลล์ (5-7) และ ล่าสุดพบว่ามีความสำคัญอีกอย่างหนึ่งของ neutrophil ที่ใช้ในการกำจัดเชื้อโรคนั้นคือ การสร้าง neutrophil extracellular traps (NETs) โดยเรียกขบวนการที่ใช้ในการสร้าง NETs นี้ว่า NETosis (8-10)

NETosis เป็นกลไกการตายของเซลล์ (cell death) อีกอย่างหนึ่งของ neutrophil ที่แตกต่างออกไปจากการตายของเซลล์ทั่วไป ดังเช่นที่พบใน apoptosis และ necrosis ซึ่งการตายของเซลล์ในลักษณะนี้ neutrophil จะมีการสลายเยื่อหุ้มนิวเคลียส (nuclear membrane) และ ปล่อยสารประกอบต่างๆ ที่อยู่ในนิวเคลียสของเซลล์ รวมทั้งสายพันธุกรรม ซึ่งจะถูกคลายเกลียวออก (de-condensed chromatin) ออกมา และไปรวมกับสารประกอบอื่นๆ ที่อยู่ใน cytoplasm ของเซลล์ และในเวลาต่อมาเยื่อหุ้มเซลล์ (plasma membrane) จะถูกสลายไป ทำให้ neutrophil ปล่อยสารประกอบทั้งหมดที่อยู่ในเซลล์ออกมาสู่ภายนอก ซึ่งสารที่ถูกปล่อยออกมานี้ จะมีรูปร่างคล้ายใยแมงมุม (web-like structure) เรียกว่า NETs (8, 9) โดยส่วนประกอบที่สำคัญที่อยู่บนสาย NETs ได้แก่ สายใย chromatin (ขนาด 15-17 nm) ที่มีสารพันธุกรรม (DNA) และ histones (ชนิด H1, H2A, H2B, H3 และ H4) อยู่บนสายของ chromatin นอกจากนี้ บนสายของ NETs ยังประกอบไปด้วย เอนไซม์และ antimicrobial peptide ต่างๆ ที่สำคัญของ neutrophil ได้แก่ neutrophil elastase (NE), myeloperoxidase (MPO), cathepsin G, proteinase 3 (PR3), high mobility group protein B1 (HMG B1) และ LL37 (11) ดังนั้นจากการที่ NETs ประกอบไปด้วย เอนไซม์และ antimicrobial peptide ที่สำคัญต่างๆ มากมาย จึงเชื่อว่า NETs ที่ถูกปล่อยออกมาจาก neutrophil นั้นน่าจะมีบทบาทสำคัญที่ช่วยในการกำจัดเชื้อโรค และก่อให้เกิดขบวนการอักเสบ (inflammation) ของร่างกายนั่นเอง (12)

2.1.2 monocyte และ macrophage ซึ่งเป็นเซลล์ชนิดเดียวกัน โดย monocyte จะล่องลอยอยู่ในเลือด แต่ macrophage จะคอยดักจับเชื้อโรค และสิ่งแปลกปลอมที่อยู่ในเนื้อเยื่อ (tissue) ต่างๆ (13) โดยในแต่ละอวัยวะจะมีชื่อเรียก macrophage ที่แตกต่างกันไป เช่น Kupffer cell ในตับ, microgli-

al cell ในสมอง และ osteoclast ในกระดูก เป็นต้น เซลล์ชนิดนี้มักเป็นเซลล์กลุ่มแรกๆ ที่รับรู้เชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอม เนื่องจากเป็นเซลล์ที่คอยลาดตระเวนอยู่ตลอดเวลาทั้งในเลือดและในเนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ โดยมีหน้าที่ ดังนี้คือ

- phagocytosis คือ macrophage สามารถจับกินสิ่งแปลกปลอมผ่านทางตัวรับทั้งแบบที่ทำให้เกิดการกินได้ดีขึ้น เรียกว่า opsonic receptor เช่น Fc receptor (ซึ่งเป็นตัวรับต่อ ส่วน Fc ของ immunoglobulin ที่เกาะบนผิวจุลชีพ) หรือ complement receptor (ซึ่งเป็นตัวรับต่อโปรตีน complement ที่เกาะบนผิวจุลชีพ) และตัวรับแบบที่เป็น pattern recognition receptor (PRR) เช่น lectin receptor, scavenger receptor, Toll-like receptor บางชนิด (ซึ่งจะได้กล่าวถึงในหัวข้อต่อไป) โดย macrophage จะจับกินแล้วทำลายเชื้อจุลชีพและสิ่งแปลกปลอม ถึงแม้ว่าจะทำได้ไม่ดีเท่ากับ neutrophil แต่ก็สามารถลดปริมาณเชื้อจุลชีพที่เข้ามาได้มากเพียงพอ (13) ยิ่งไปกว่านั้น macrophage จะจับกินได้ดีแล้ว ยังสามารถฆ่าเชื้อจุลชีพได้ด้วยกลไกอื่นๆ นอกเหนือจากการจับกิน เช่น การปลดปล่อยเอนไซม์ เช่น lysozyme (โดยบางเอนไซม์มีบทบาทในการหายของแผล เช่น collagenase, elastase) และปลดปล่อย reactive oxygen species (ROS) ต่างๆ เช่นเดียวกับ neutrophil ซึ่งเป็นการฆ่าเชื้อที่อยู่ภายนอกเซลล์

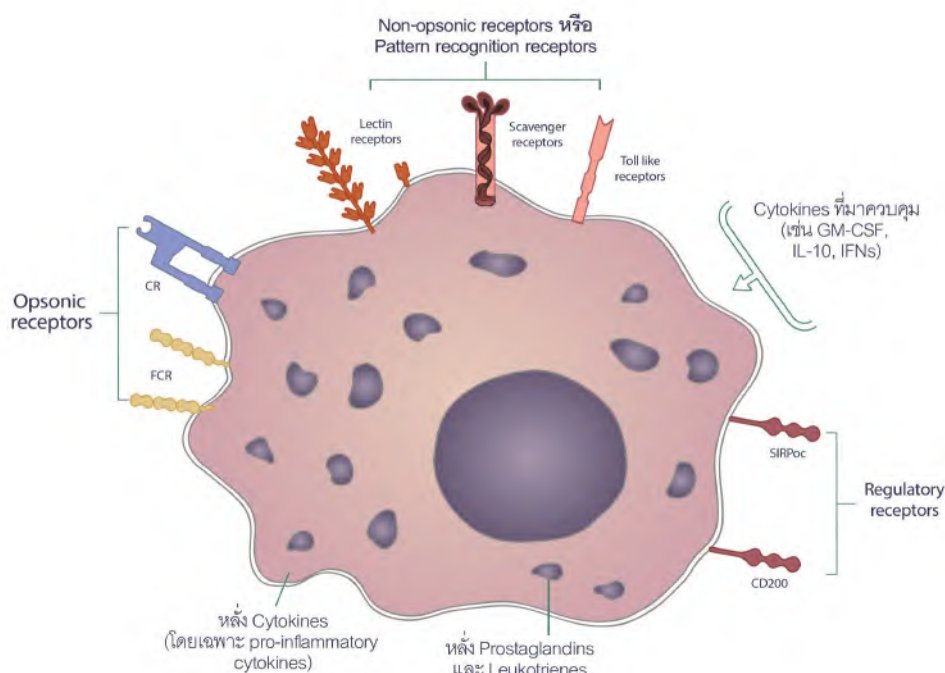
เนื่องจาก macrophage เป็นเซลล์ที่อยู่ในหลายๆ ตำแหน่ง จึงเป็นเซลล์หนึ่งที่เหมาะสมที่จะทำหน้าที่รับส่งสัญญาณการอักเสบไปยังเซลล์ต่างๆ ที่อยู่รอบอวัยวะต่างๆ เช่น epithelial cell และ parenchymal cell เพราะเซลล์เหล่านี้ของร่างกาย

สามารถสร้าง cytokine มากกระตุ้น macrophage และเซลล์อื่นๆ อีกได้ด้วย

- antigen presenting cell โดย macrophage สามารถที่จะเป็นตัวนำเสนอแอนติเจนให้กับระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง และกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังนี้ทำงานต่อไปได้
- การสร้างและหลั่ง cytokine ซึ่ง macrophage เป็นเซลล์หลักที่สำคัญอีกเซลล์หนึ่งที่ทำหน้าที่ในการหลั่ง cytokine ชนิดต่างๆ (ลักษณะการทำงานของ macrophage อาจสรุปได้ในรูปที่ 1)

2.2 เซลล์ที่มีหน้าที่ในการนำเสนอแอนติเจน (antigen presenting cell, APC) เซลล์ที่ทำหน้าที่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ dendritic cell, macrophage และ B lymphocyte (B cell) โดย APC เป็นเซลล์ที่สามารถกินเชื้อจุลชีพแล้วมีการจัดการกับเชื้อนั้น (antigen processing) เพื่อนำเสนอแอนติเจน (antigen presentation) ให้กับระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง โดยทำให้เกิดการกระตุ้น T lymphocyte (T cell) เป็นส่วนใหญ่ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง dendritic cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่หลักในการนำเสนอแอนติเจนให้กับ T lymphocyte (14)

สำหรับ macrophage อย่างที่ได้กล่าวมาแล้วว่า เซลล์นี้สามารถทำหน้าที่เป็น APC ได้เช่นเดียวกัน แต่ไม่ได้เป็นหน้าที่หลักของ macrophage ส่วนการนำเสนอแอนติเจนของ macrophage ก็ทำได้ไม่ดีเท่ากับ dendritic cell อีกด้วย จึงเรียกได้ว่า macrophage สามารถทำงานได้หลายๆ อย่าง เพื่อช่วยเสริมการทำงานของเซลล์หลักตัวอื่นๆ ส่วนของ B lymphocyte นั้น ปกติแล้วเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่ที่สำคัญในระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง และทำหน้าที่สร้างแอนติบอดี (antibody) แต่เนื่องจากเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่เป็น antigen presenting cell ได้ด้วย จึงนำมากล่าวในที่นี้ เพียงสังเขปว่า B lymphocyte

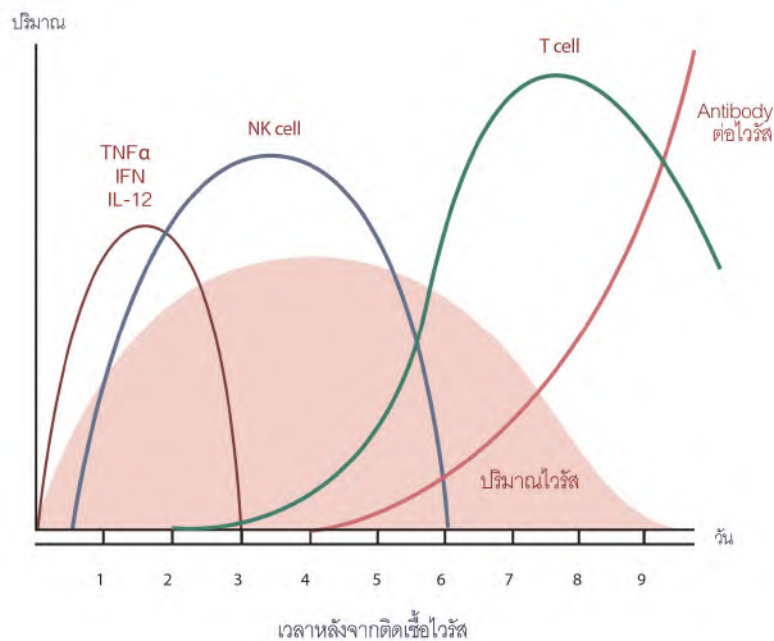


รูปที่ 1. ตัวรับ (receptor) และการทำงานของ macrophage โดยที่ macrophage จะถูกกระตุ้นให้เกิดการจับกินเชื้อจุลชีพด้วยตัวรับทั้งชนิดที่เป็น opsonic receptors และเกิดขบวนการอักเสบผ่านทาง PRRs นอกจากนี้ macrophage ยังมีตัวรับต่อ cytokine ต่างๆ ที่จะส่งผลให้ macrophage เกิดการทำงาน คือ การจับกินเชื้อจุลชีพ และการหลั่งสารต่างๆ เพื่อไปมีผลกระตุ้นเซลล์อื่นๆ ได้อีกด้วย และ macrophage ก็ยังมีตัวรับอีกกลุ่มหนึ่งที่ไมให้ macrophage ทำงานมากเกินไป (regulatory receptors)

จะทำหน้าที่เป็น APC ได้ก็ต่อเมื่อเชื้อจุลชีพ หรือสิ่งแปลกปลอมนั้น ถูกจับด้วย immunoglobulin (Ig) แล้วเกิดการกำจัดแอนติเจนที่ไม่รุนแรงนัก และส่งผลให้มีการสร้างเปปไทด์ (peptide) ซึ่งเป็นแอนติเจนที่ดีพอ เกิดขึ้นใน B lymphocyte และ B lymphocyte ก็จะสามารถนำแอนติเจนนี้ ใช้ในการนำเสนอและกระตุ้น T lymphocyte ต่อไป

dendritic cell นั้นมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง จึงถือเป็นตัวที่เชื่อมโยงระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด กับ ระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง และในบางแง่มุม dendritic cell ยังทำหน้าที่ควบคุมระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง เนื่องจากเป็นเซลล์ที่มี

บทบาทในการเลือกให้เกิดการกระตุ้น naïve T lymphocyte ให้ไปเป็น T helper cell ชนิดต่างๆ (เช่น Th1, Th2, Th17 และ Treg) ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการตอบสนองต่อเชื้อจุลชีพที่แตกต่างกันไป เราจะได้เห็นว่า phagocyte เพียงบางชนิดเท่านั้นที่จะสามารถทำหน้าที่เป็น APC ได้ โดยทั่วไป APC จะหมายถึง dendritic cell, macrophage และ B lymphocyte ซึ่งถือเป็น “professional antigen presenting cell” อย่างไรก็ตามเซลล์ epithelium, endothelium และ fibroblast บางครั้ง ก็ทำหน้าที่เป็น APC ได้เช่นกัน เมื่อถูกกระตุ้นด้วย cytokine เรียกว่า “facultative antigen presenting cell” ยกตัวอย่างเช่น keratinocyte ของผิวหนัง (15)

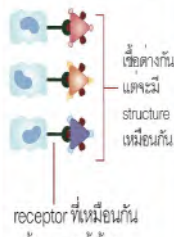
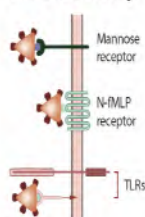
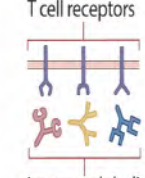


รูปที่ 2. การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดและระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง โดยระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วตั้งแต่วันแรกของการติดเชื้อโรค ยกตัวอย่างเช่น การติดเชื้อไวรัส โดยระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดจะมีการสร้างและหลั่ง  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-12}$  และ  $\text{IFN-}\gamma$  ร่วมกับการทำงานของ NK cell เพื่อทำให้ปริมาณของเชื้อไวรัสไม่เพิ่มขึ้น และเมื่อระยะเวลาผ่านไปก็จะเกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง คือ T lymphocyte เข้ามาทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส และ แอนติบอดี ที่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสให้หมดไป

## B. การรับรู้ถึงสิ่งแปลกปลอม เชื้อโรค รวมไปถึงเซลล์ที่ตายหรือถูกทำลายในร่างกาย (recognition of microbes and damaged cells)

เซลล์ที่อยู่ในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดนั้น จะสามารถรับรู้สิ่งแปลกปลอมหรือเชื้อจุลินทรีย์ที่เข้ามาสู่ร่างกายได้โดยเซลล์สามารถที่จะรับรู้ส่วนเล็กๆ ของเชื้อโรคที่ไม่มีอยู่ในโครงสร้างของมนุษย์ ซึ่งเรียกว่า pathogen associated molecular pattern (PAMPs) ยกตัวอย่างเช่น dsDNA ของไวรัส, unmethylated CpG DNA sequence, N-formyl-methionine, lipopolysaccharides (LPS), lipoteichoic acid (LTA) ของเชื้อแบคทีเรีย และ mannose rich oligosaccharides ของเชื้อรา เป็นต้น หรือ

สามารถรับรู้องค์ประกอบที่ถูกทำลายไปของเซลล์ของร่างกายจนทำให้เกิดโมเลกุลที่ไม่ควรพบในร่างกายเวลาที่ร่างกายอยู่ในภาวะปกติ โดยเรียกโมเลกุลขององค์ประกอบของเซลล์ที่ถูกทำลายนี้ว่า damage associated molecular patterns (DAMPs) และ danger signals ซึ่งจะเห็นได้ว่า การรับรู้ถึงสิ่งแปลกปลอมเหล่านี้มีอยู่อย่างจำกัด กล่าวคือ เซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดจะสามารถรับรู้ลักษณะเฉพาะที่บ่งบอกว่าเป็นเชื้อจุลินทรีย์ หรือสิ่งแปลกปลอมได้เท่านั้น เช่น การรับรู้ได้เพียงว่าเป็นเชื้อแบคทีเรีย เชื้อไวรัส เชื้อรา เท่านั้น แต่จะไม่สามารถรับรู้ถึงรายละเอียดว่าเป็นเชื้อโรคในตระกูลไหน หรือเป็นแบคทีเรียชนิดใด species ใด (เช่น

|                                      | ความจำเพาะ<br>specificity                                                                                                                                                                                      | ตัวรับ<br>receptor                                                                                                                                                                                                  | การกระจายตัวของตัวรับ<br>distribution of receptor                                                                                         | การแยก self และ nonself<br>discrimination<br>of self and nonself                                                                       | ความจำ<br>memory                                                                            |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| I<br>N<br>N<br>A<br>T<br>E           | <ul style="list-style-type: none"> <li>shared structure</li> </ul>  <p>receptor ที่เหมือนกัน<br/>ใช้ในการรับรู้เชื้อโรค</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>มาจาก germline</li> <li>limited diversity</li> </ul>                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>ไม่มี clone</li> <li>receptor แบบเดียวกันในทุกๆ เซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>แยกได้ดีมาก</li> </ul>                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>ไม่มี</li> <li>แต่ปัจจุบันเชื่อว่าอาจจะมี</li> </ul> |
| A<br>D<br>A<br>P<br>T<br>I<br>V<br>E | <ul style="list-style-type: none"> <li>antigen (specific)</li> <li>เชื้อที่ต่างกันและมีแอนติเจน ต่างกันบนผิวเชื้อ</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>มาจาก somatic recombination</li> <li>larger diversity</li> <li>T cell receptors</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Clone</li> <li>receptor ต่างๆ หลายแบบ</li> </ul>                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>แยกได้ดี เพียงแต่บางครั้ง อาจเกิดข้อผิดพลาดได้ ทำให้เกิดโรค เช่น autoimmune diseases</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>มี</li> </ul>                                        |

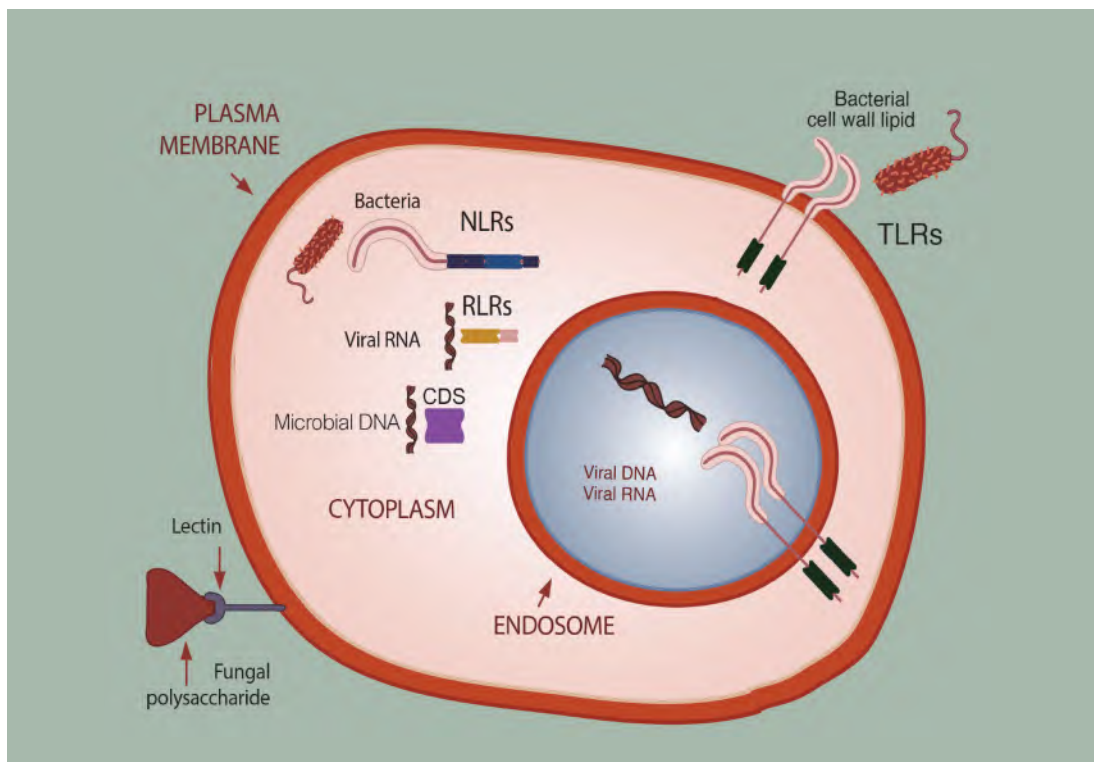
รูปที่ 3. ความแตกต่างระหว่างระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดและระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง

*S. aureus* หรือ *S. pneumoniae*) เป็นเชื้อไวรัสแบบใด (เช่น Influenza virus หรือ Parainfluenza virus) หรือเชื้อราแบบใด (*C. albicans* หรือ *C. neoformans*) เป็นต้น

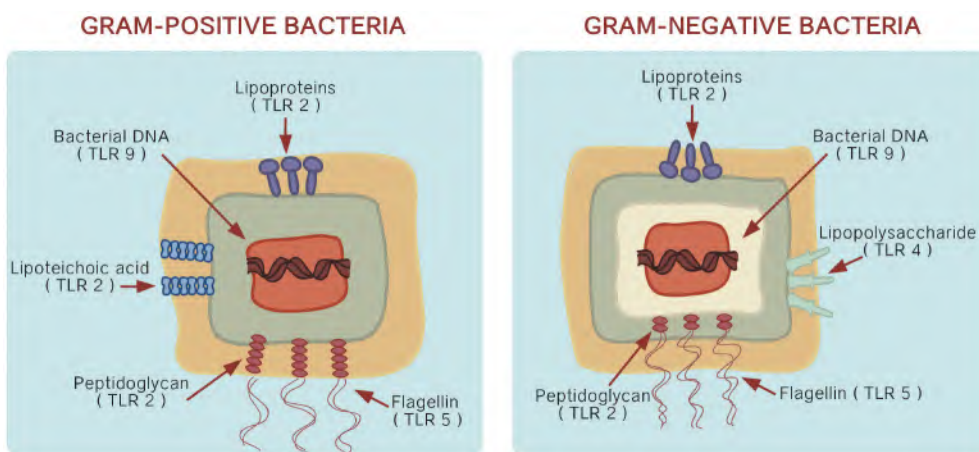
1. ความแตกต่างในการรับรู้สิ่งแปลกปลอมหรือเชื้อโรคระหว่างภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดและภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง (3) โดยภาพรวมแล้วระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดเป็นระบบที่สร้างขึ้นมาเพื่อปกป้อง และรับรู้การบุกรุกของเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอม ทำให้เกิดการตอบสนองต่อการบุกรุกนั้นเป็นไปอย่างรวดเร็ว โดยมีจุดมุ่งหมายหลักคือเป็นการยับยั้งการแพร่กระจายของเชื้อโรคไม่ให้เกิดเชื้อออกไปในวงกว้าง แล้วเพื่อเป็นการรอเวลาที่จะให้ระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังเข้ามาทำหน้าที่และกำจัดเชื้อโรคให้หมดไป (รูปที่ 2) นอกจากนี้

ความรวดเร็วในการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมจะแตกต่างกันระหว่าง ระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดและระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังแล้ว ยังมีความแตกต่างอื่นๆ อีก ได้แก่ (รูปที่ 3)

1.1 ความจำเพาะ (specificity) คือ การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดนั้นจะไม่จำเพาะ (nonspecific) แต่การตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังนั้นจำเพาะ (specific) ต่อเชื้อตัวหนึ่งๆ กล่าวคือ ในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดนั้นจะมีการตอบสนองรูปแบบเดียวกันต่อกลุ่มเชื้อจุลชีพที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกัน เช่น การตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดต่อเชื้อ *E. coli* และ *Pseudomonas* spp. จะผ่านทางการรับรู้โครงสร้างที่เป็น endotoxin ที่มีในเชื้อทั้งสองชนิด (shared structure) เนื่องจากเป็นเชื้อแกรมลบ



รูปที่ 4. ตัวรับ หรือ PRRs ทั้ง 5 ชนิดที่อยู่บนผิวเซลล์และภายในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด



รูปที่ 5. ตัวอย่างการรับรู้ของ TLRs แต่ละชนิดต่อโครงสร้างและส่วนประกอบต่างๆ ของแบคทีเรีย

(gram-negative bacteria) เหมือนกัน ดังนั้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดจึงไม่จำเพาะต่อเชื้อตัวหนึ่งตัวใด แต่ในทำนองกลับกัน ระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังนั้นจะจำเพาะต่อแอนติเจนของเชื้อ เฉพาะแอนติเจนชนิดหนึ่งๆ เท่านั้น กล่าวคือ จะตอบสนองต่อแอนติเจนชนิดหนึ่งๆ เฉพาะบนเชื้อ *E. coli* เท่านั้น แต่จะไม่ตอบสนองต่อแอนติเจนบนเชื้อ *Pseudomonas* spp. แม้ว่าจะเป็นเชื้อชนิดแบคทีเรียชนิดแกรมลบเหมือนกันก็ตาม ดังนั้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังนั้น จึงมีความจำเพาะต่อเชื้อตัวหนึ่งตัวใดเท่านั้น เป็นต้น

1.2 ตัวรับที่ใช้ในการรับรู้โมเลกุลหรือสิ่งแปลกปลอมต่างๆ (receptor) โดยตัวรับที่ใช้ในการรับรู้โมเลกุลต่างๆ ของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดนั้น มีความแตกต่างกันน้อย แต่ตัวรับที่ใช้ในการรับรู้โมเลกุลต่างๆ ของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังนั้น มีความแตกต่างกันอย่างมากมาย ซึ่งตัวรับที่ใช้ในการรับรู้โมเลกุลต่างๆ ของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดนั้น เกิดขึ้นจากการสร้างในลักษณะที่เป็นโครงสร้างของเซลล์ โดยแปลสัญญาณจาก DNA (germline encode) ทำให้มีลักษณะที่จัดได้เป็นกลุ่มๆ เนื่องจากมีความคล้ายกันในทุกๆ เซลล์ ของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด เราเรียกตัวรับนี้ว่า Pattern Recognition Receptors (PRRs) กล่าวคือ ตัวรับนี้จะรับรู้ลักษณะร่วมกันของเชื้อจุลชีพที่อยู่ในกลุ่มเดียวกัน (shared structure) ซึ่งเป็นรูปแบบที่มีลักษณะจำเพาะต่อกลุ่มของเชื้อจุลชีพ (pattern of organism) ในทางตรงกันข้าม ระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังนั้น จะมีตัวรับที่ใช้ในการรับรู้โมเลกุลต่างๆ ที่จำเพาะมากต่อแอนติเจนของเชื้อชนิดหนึ่งๆ เท่านั้น เนื่องจากมีการสร้างขึ้นใหม่ของตัวรับ ซึ่งจะใช้ในการรับรู้แอนติเจนของเชื้อเฉพาะชนิดเท่านั้น จึงมีความแตกต่างกันอย่างมากมาย

1.3 ลักษณะตัวรับที่ใช้ในการรับรู้โมเลกุลต่างๆ ในเซลล์ต่างๆ (distribution of receptor) คือ

ตัวรับที่ใช้ในการรับรู้โมเลกุลต่างๆ ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดนั้น จะมีความคล้ายคลึงกันในทุกๆ เซลล์ (identical receptor) แม้ว่าจะเกิดขึ้นจากเซลล์ต้นกำเนิดต่างชนิดกัน (non-clonal distribution) แต่ตัวรับที่ใช้ในการรับรู้โมเลกุลต่างๆ ของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังนั้น จะมีความคล้ายคลึงกันเฉพาะในเซลล์ต้นกำเนิด (clone) กลุ่มเดียวกัน (clonal distribution) เท่านั้น ยกตัวอย่างเช่น ในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด ตัวรับชนิด Toll-like receptor 4 ในเซลล์ macrophage และ endothelial cell นั้นจะมีลักษณะเหมือนกัน แต่ในระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง ตัวรับของ B lymphocyte ที่เรียกว่า B cell receptor (BCR) นั้น จะมีลักษณะเหมือนกันเฉพาะ B lymphocyte ที่เกิดขึ้นจาก clone เดียวกันเท่านั้น (แม้ว่าเป็น BCR เหมือนกัน)

1.4 การรับรู้และการแบ่งแยกระหว่างโมเลกุลของร่างกายออกจากโมเลกุลของสิ่งแปลกปลอม (discrimination of self and non-self) การแบ่งแยกระหว่างโมเลกุลของร่างกายออกจากโมเลกุลของสิ่งแปลกปลอม โดยระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดนั้น จะมีความถูกต้องแม่นยำมาก แต่การแบ่งแยกระหว่างโมเลกุลของร่างกายและโมเลกุลแปลกปลอมของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังนั้น ถึงแม้จะทำได้ดีเช่นเดียวกัน แต่อาจเกิดความผิดพลาดขึ้นได้ เนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดนั้น ได้ถูกออกแบบมาเพื่อแบ่งแยกสิ่งแปลกปลอมออกจากโมเลกุลของร่างกายอย่างชัดเจน โดยใช้ PRRs ที่สร้างขึ้น ในขณะที่ระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังนั้น ต้องอาศัยการทำลายเซลล์ที่มีตอบสนองต่อโมเลกุลของร่างกายตนเองออกไปก่อนที่จะปล่อยเซลล์นั้นออกมาทำงานได้ ซึ่งบางครั้งอาจเกิดความผิดพลาดได้ง่ายกว่า นำไปสู่ความผิดปกติและเกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อในร่างกายของตนเอง หรือโรคภูมิคุ้มกันต้านทานต่อเนื้อเยื่อตนเอง (autoimmune disease) นั่นเอง

1.5 การจดจำต่อการตอบสนองซ้ำของ แอนติเจนเดิม (memory) คือ การตอบสนองซ้ำของ แอนติเจนเดิมนั้นจะมีผลให้ความสามารถในการตอบสนองจากระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังมากขึ้นเรื่อยๆ ได้ แต่จะไม่พบการตอบสนองแบบนี้ในการ ระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด อย่างไรก็ตาม ใน ปัจจุบันพบว่าระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด ก็อาจ จะมีความสามารถในการจดจำและเกิดการตอบสนองซ้ำของเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมเดิมมากขึ้น ได้ เช่นเดียวกัน (16)

2. ตัวรับที่ใช้ในการรับรู้โมเลกุลหรือสิ่งแปลกปลอมต่างๆ ในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (recognition of microbes and damaged self) (3, 17, 18)

2.1 การรับรู้สิ่งแปลกปลอมชนิดต่างๆ โดย เซลล์ (Pathogen recognition receptors, PRRs) การรับรู้สิ่งแปลกปลอมชนิดต่างๆ โดยเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดนั้น อาศัยตัวรับที่มีความ คล้ายกันและตัวรับแต่ละชนิดจะมีความจำเพาะต่อ ส่วนต่างๆ ของเชื้อจุลชีพ ซึ่งตัวรับจะอยู่บนตำแหน่ง ต่างๆ เช่น บนผิวเซลล์และภายในเซลล์โดยอาจแบ่ง ตัวรับออกได้ตามลักษณะของโครงสร้างเป็น 5 ชนิด (รูปที่ 4) ได้แก่

2.1.1 Toll-like receptors (TLRs) ปัจจุบัน พบว่ามีอยู่ทั้งหมด 13 ชนิด ที่พบในมนุษย์และหนู แต่ ที่พบเฉพาะในมนุษย์มีเพียงแค่ 10 ชนิดเท่านั้น คือ TLR type 1-10 ซึ่งส่วนใหญ่จะอยู่บนผิวเซลล์ (TLR 1, 2, 4, 5 และ 6) ที่คอยรับรู้จุลชีพที่เข้ามาใกล้เซลล์ ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นเชื้อแบคทีเรีย ยกเว้น TLR 3, 7, 8 และ 9 ที่จะอยู่ภายในเซลล์บน endosome และคอย รับรู้เชื้อจุลชีพที่ถูกกินหรือผ่านเข้าสู่เซลล์ ซึ่งส่วนใหญ่ จะเป็นเชื้อไวรัส หรือเชื้อแบคทีเรียชนิด intracellular bacteria สำหรับโครงสร้างของ TLRs นั้นจะอยู่ใน รูปของ dimer คือมี TLR สองชนิดประกบกันเป็น ตัวรับ โดยอาจจะอยู่ในรูปของ homodimer หรือ heterodimer ก็ได้ ที่น่าสนใจ คือ homodimer TLR 2

จะสามารถรับรู้ bacterial peptidoglycan ของ แบคทีเรียทั้งแกรมบวกและลบ หรือ homodimer TLR 4 ซึ่งมีหน้าที่เป็นตัวรับ lipopolysaccharides (LPS) ซึ่งอยู่บนโครงสร้างของแบคทีเรียแกรมลบ สำหรับ homodimer TLR 5 จะคอยรับรู้ bacterial flagellin และ homodimer TLR 9 จะคอยรับรู้ intracellular bacteria เป็นต้น (รูปที่ 5)

โดยเมื่อเกิดการจับกันของเชื้อจุลชีพกับ TLRs แล้วจะเกิดการส่งสัญญาณต่างๆ เข้าไปใน เซลล์ (TLR signalling) โดยสัญญาณที่เกิดขึ้นที่ สำคัญมี 2 สัญญาณด้วยกันคือ

- MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88) ซึ่งสัญญาณโดยส่วน ใหญ่จะทำให้เกิดการกระตุ้นผ่าน NF- $\kappa$ B และทำให้เกิดการกระตุ้นยีนที่เกี่ยวข้องกับ การอักเสบ (inflammatory gene) ต่างๆ ตามมา ได้แก่ TNF, IL-1, IL-6, IL-8, E-selectin และ co-stimulatory molecule เป็นต้น อันก่อให้เกิดการอักเสบ (inflammation) ในที่สุด
- TRIF (TIR domain containing adapter inducing interferon- $\beta$ ) ซึ่งจะส่งสัญญาณ ผ่าน IRFs (interferon regulatory factors) ซึ่งจะก่อให้เกิดการกระตุ้นและการสร้าง type 1 interferon (IFN) คือ IFN ชนิด  $\alpha$  และ ชนิด  $\beta$  เพื่อต่อต้านเชื้อไวรัส

2.1.2 NOD like receptors (nucleotide oligomerization domain-containing protein, NLRs) เป็นตัวรับที่อยู่ใน cytosol ของเซลล์ โดยมีหน้าที่คอยรับรู้ bacterial cell wall lipid ที่ถูก กลืนกิน (phagocytosis) เข้ามาในเซลล์ โดย โครงสร้างของ NLRs จะมีลักษณะคล้ายกับ TLRs ซึ่ง สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ชนิด (subfamily) คือ NODs, NLRPs (pyrin-domain containing proteins) และ IPAFs โดยเมื่อมีการรับรู้เชื้อแบคทีเรีย

ที่ผ่านเข้ามา NLRs จะไปรวมกับโมเลกุลอื่นๆ (เช่น CARD หรือ pro-caspase-1) เพื่อกระตุ้นให้เกิดการสร้าง inflammatory cytokine แต่ที่น่าสนใจคือ NLRPs และ IPAFs นั้น เมื่อถูกกระตุ้นแล้ว จะก่อให้เกิดการ oligomerization ขึ้น โดยตัวอย่างที่ชัดเจนหนึ่ง คือ การเกิด oligomerization ของ NLRP3 จากการกระตุ้นโดยเชื้อโรค หรือ toxin ให้กลายเป็น “inflammasome” ซึ่ง inflammasome นี้จะไปกระตุ้นให้ inactive form ของ caspase-1 (pro-caspase-1) ให้กลายเป็น active form ซึ่งทำหน้าที่เป็น proteolytic enzyme ที่จะเปลี่ยน pro-IL-1 ให้เป็น IL-1 และก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบ (inflammation) ต่อไป

ที่น่าสนใจอีกประการหนึ่ง คือ NLRP3 ยังสามารถรับรู้ Damage associated molecular patterns (DAMPs) และ danger signals ซึ่งบ่งบอกว่าเซลล์อยู่ในภาวะ stress ได้อีกด้วย ตัวอย่างของ danger signal เช่น extracellular ATP, extracellular glucose, endogenous และ exogenous crystal เป็นต้น ซึ่งเมื่อรับรู้ถึงโมเลกุลเหล่านี้แล้ว ก็จะทำให้เซลล์เกิดการสร้าง reactive oxygen species (ROS) และ เกิด K<sup>+</sup> efflux ก่อให้เกิดการอักเสบ และการตายของเซลล์ (apoptosis) ตัวอย่างเช่นในภาวะโรคข้อ หรือ crystal-induced arthritis เป็นต้น

2.1.3 RIG-I-like receptors (RLRs) เป็นตัวรับที่อยู่ใน cytosol ของเซลล์ เหมือน NLRs โดยมีหน้าที่คอยรับรู้ viral replication หรือ viral RNA ก่อให้เกิดการอักเสบ และ cell apoptosis

2.1.4 C-type lectin-like receptors เป็นตัวรับที่อยู่บน plasma membrane ของเซลล์ โดยทำหน้าที่รับรู้คาร์โบไฮเดรต โดยเฉพาะอย่างยิ่ง beta-glucan และ mannose ของเชื้อรา

2.1.5 Cytosolic DNA Sensors (CDS) เป็นตัวรับที่อยู่ใน cytosol ของเซลล์ โดยทำหน้าที่รับรู้ microbial DNA ของเชื้อโรค CDS ตัวที่สำคัญ ได้แก่

STING (Stimulator of Interferon genes) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการสร้าง type I IFN เมื่อเซลล์มีการติดเชื้อ intracellular pathogen เช่น เชื้อไวรัส เชื้อ mycobacterium และ intracellular parasite บางชนิด ทำให้สามารถยับยั้งการติดเชื้อในเซลล์อื่นๆ ได้ และยังพบอีกว่า STING สามารถก่อให้เกิดกระบวนการ autophagy (คือ การย่อยสลาย organelle ภายในเซลล์ที่ไม่จำเป็นทิ้งไป) ทำให้เชื้อที่อยู่ใน organelle นั้นๆ ถูกย่อยสลายไป

2.1.6 receptor อื่นๆ เช่น scavenger receptor เป็นตัวรับที่อยู่บน plasma membrane ของเซลล์ และคอยรับรู้แอนติเจนที่เป็นไขมัน (oxidized lipid) เช่น diacylglycerides ของเชื้อแบคทีเรีย หรือ N-formyl met-leu-phe receptor (N-fMLP) ที่จะคอยรับรู้ peptide ที่ประกอบไปด้วย N-formylmethionyl residue จากเชื้อแบคทีเรีย

3. การรับรู้สิ่งแปลกปลอมต่างๆ จากโมเลกุลที่ละลายอยู่ในส่วนที่เป็นของเหลวของร่างกาย (humoral factor or soluble factor) บางตำราใช้คำว่า soluble recognition (effector) molecule เนื่องจากเป็นกลไกที่ทำหน้าที่หลักในการรับรู้เชื้อจุลชีพแปลกปลอมที่อยู่ในส่วนของของเหลวในร่างกาย ซึ่งก็คือ น้ำเลือด (plasma) โดยทำหน้าที่ทางอ้อม (indirect) คือ เมื่อรับรู้และจับกับเชื้อจุลชีพแล้ว จะไปเกาะติดกับตัวรับที่อยู่บนผิวเซลล์ phagocyte (เช่น Fc receptor, complement receptor หรือ lectin receptor) อีกทีหนึ่ง เพื่อก่อให้เกิดกระบวนการการกลืนกิน (phagocytosis) และทำลายเชื้อโรค (killing process) ได้ดียิ่งขึ้น โดยเรียกโมเลกุลที่เมื่อมีการเกาะติดกับจุลชีพ หรือสิ่งแปลกปลอมแล้วทำให้เกิดการจับกินได้ดีขึ้นนี้ว่า “opsonin” และเรียกกระบวนการที่เกิดขึ้นนี้ว่า “opsonization” ตัวอย่างของตัวรับเหล่านี้ ได้แก่ natural antibody, complement, pentraxins (บางส่วนเป็น acute phase protein) และ lectin proteins ต่างๆ (ตัวสำคัญ ได้แก่ collectins และ ficolins)

### C. ขบวนการการกลืนกินสิ่งแปลกปลอม เชื้อโรค และการฆ่าทำลายเชื้อโรค (phagocytosis and killing process)

1. ขบวนการการกลืนกินและฆ่าทำลายสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาสู่ร่างกายนี้ ถือว่าเป็นขบวนการที่สำคัญที่สุดของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด โดยอาจแบ่งเป็นขั้นตอนได้ 5 ขั้นตอน ดังนี้ คือ

1.1 Binding เป็นขั้นตอนที่เชื้อจุลินทรีย์ถูกจับและรับรู้ด้วยโมเลกุลที่ละลายอยู่ในส่วนที่เป็นของเหลว (humoral factor) แล้ว ส่วนของโมเลกุลดังกล่าวจะนำเชื้อจุลินทรีย์ไปเกาะติดกับส่วนของตัวรับที่อยู่บนผิวเซลล์ phagocyte (เช่น Fc receptor, complement receptor หรือ mannose/lectin receptor)

1.2 Engulfment คือการที่ตัว phagocyte จะยื่น pseudopodia เพื่อที่จะเข้าไปโอบล้อมและสามารถกลืนกินเชื้อจุลินทรีย์ให้เข้าไปภายในเซลล์เพื่อพร้อมที่จะทำลาย

1.3 Phagosome formation จากการที่เชื้อจุลินทรีย์ถูกกลืนกินเข้าไปภายในเซลล์แล้ว จะอยู่ในถุงหุ้มที่เรียกว่า phagosome ซึ่งภายในนั้นจะมีสภาวะเป็นกรด และมีส่วนประกอบของ cytotoxic molecule ทำให้เกิด proteolysis ย่อยทำลายเชื้อจุลินทรีย์

1.4 Lysosome fusion จะเกิดการเชื่อมกันของ phagosome และ lysosome ที่อยู่ภายในเซลล์ของ macrophage (สำหรับ neutrophil จะใช้ granule) กลายเป็น phagolysosome ซึ่งภายใน lysosome หรือ granule จะมีเอนไซม์ และ antimicrobial peptide ต่างๆ มากมาย ที่สำคัญคือ เอนไซม์ phagocyte oxidase หรือ NADPH oxidase, myeloperoxidase, elastase และ hydrolase เป็นต้น ซึ่งเมื่อเกิดการเชื่อมกันเป็น phagolysosome แล้ว ภายในก็จะมีกระบวนการสร้าง reactive oxygen species (ROS) และ nitric oxide (NO) เพื่อมาย่อยทำลายเชื้อจุลินทรีย์ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นไปอีก ซึ่งการทำลายเชื้อจุลินทรีย์ของ phagocyte นั้นมีอยู่ 2 วิธี

(รูปที่ 6) คือ

1.4.1 Oxygen-independent killing (การทำลายเชื้อจุลินทรีย์โดยไม่ต้องอาศัยออกซิเจน) คือการใช้เอนไซม์ หรือ antimicrobial peptide ต่างๆ ที่มีอยู่ใน phagolysosome ในการทำลายเชื้อ เช่น lysozyme, defensins, lactoferrin, hydrolytic enzyme และอื่นๆ เป็นต้น

1.4.2 Oxygen-dependent killing (การทำลายเชื้อจุลินทรีย์ที่ต้องอาศัยออกซิเจน) แบ่งออกได้เป็น

- Peroxidase-independent คือ การที่ ROS ถูกสร้างขึ้นจากการที่ membrane-bound reduced NADPH oxidase ที่อยู่บนผิวของ phagolysosome นั้นถูกกระตุ้นและเปลี่ยนให้  $O_2$  กลายเป็น  $O_2^-$  แต่เนื่องจาก  $O_2^-$  ไม่เสถียรจึงถูกเอนไซม์ superoxide dismutase (SOD) เปลี่ยนให้กลายเป็น hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) ซึ่งสามารถเข้าไปทำลายเชื้อจุลินทรีย์
- Peroxidase-dependent คือ การที่ hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) ถูกเอนไซม์ myeloperoxidase (MPO) ที่อยู่ภายใน lysosome หรือ granule ในการเปลี่ยนให้เป็น hypochlorous acid (HOCl) ซึ่งจะมีประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อจุลินทรีย์ได้สูงขึ้นไปอีก โดยส่วนใหญ่จะพบวิธีนี้ใน neutrophil

สำหรับ nitric oxide (NO) ที่เกิดขึ้นนั้น เมื่อเซลล์ถูกกระตุ้นด้วย cytokine จากเชื้อโรคที่เข้ามาในร่างกาย ก็จะทำให้เกิดการเปลี่ยน arginine ให้เป็น citrulline โดยอาศัยเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) และ NO ที่เกิดขึ้นนี้ ก็จะเข้ามาช่วยในการทำลายจุลินทรีย์ได้เช่นเดียวกัน

1.5 Membrane disruption/fusion ซึ่งเกิดขึ้นใน macrophage เป็นการทำหน้าที่หลังจากที่

ทำลายเชื้อจุลชีพ โดยอาจจะปล่อย ROS, NO และ cytokine เช่น TNF- $\alpha$  เพื่อไปกระตุ้นเซลล์อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการทำลายเชื้อจุลชีพต่อไป หรืออาจจะนำแอนติเจนนี้ไปนำเสนอ (antigen presentation) ให้กับเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง เช่น T lymphocyte ต่อไปได้เช่นกัน สำหรับ neutrophil แล้ว หลังจากที่ทำลายเชื้อจุลชีพเรียบร้อยแล้วจะเกิดขบวนการ apoptosis ซึ่งจะถูกกำจัดออกจากร่างกายไปโดย macrophage แต่หากมีการติดเชื้อเป็นจำนวนมากและ neutrophil ที่เกิด apoptosis ไม่สามารถถูกกำจัดออกไปโดย macrophage ได้ทันทีจะทำให้เกิดการแตกของเซลล์นั้น กลายเป็นการตายแบบ necrosis ต่อไป

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าขบวนการ phagocytosis เป็นขบวนการที่มีความสำคัญมากในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด ซึ่งมีความจำเป็นที่จะต้องอาศัยโมเลกุลที่ละลายอยู่ในของเหลวของร่างกาย (humoral หรือ soluble factor) ในการคอยรับรู้ และดักจับเชื้อโรค

2. Humoral หรือ soluble factor ที่สำคัญและทำให้เกิด opsonization เพื่อให้ขบวนการ phagocytosis เกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ มีด้วยกันดังนี้

2.1 แอนติบอดีที่มีอยู่แล้วในธรรมชาติ (natural antibody) B lymphocyte บางชนิดมีการผลิตแอนติบอดีก่อนที่จะมีการกระตุ้นโดยสิ่งแปลกปลอม ซึ่งโดยมากมักจะเป็นชนิด IgM ซึ่งมีการตอบสนองต่อกลุ่มโครงสร้างที่เป็นไขมันหรือคาร์โบไฮเดรต (ไม่ใช่โปรตีน) ที่อยู่ในน้ำเลือด โดยมีความแตกต่างจากแอนติบอดีทั่วไปที่ปกติจะเกิดขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมแล้ว (เป็นชนิด IgG) โดยแอนติบอดีที่มีอยู่แล้วในธรรมชาติกลุ่มนี้จะตอบสนองต่อ oxidized lipid และ phospholipid จำพวก lysophosphatidylcholine และ phosphorylcholine ซึ่งพบในเชื้อแบคทีเรีย และ apoptotic cell แต่ไม่พบในเซลล์ปกติ และแอนติบอดี

ในกลุ่มนี้จะไปก่อให้เกิด opsonization ได้ แต่ไม่ดีเท่า แอนติบอดี ชนิด IgG ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดในบทต่อไป (19, 20)

2.2 คอมพลีเมนต์ (complement) เป็นกลุ่มของโปรตีนหลายๆ ชนิดที่ละลายอยู่ในน้ำเลือด และจะเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นปฏิกิริยาที่ต่อเนื่องกันจนส่งผลให้เกิดการเจาะทะลุผิวของเชื้อจุลชีพ หรือกระตุ้นให้เกิดการจับกินที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยการเกิด opsonization ของโปรตีนในกลุ่มนี้ ได้แก่ C3b, iC3b และ C4b โดยมนุษย์มีระบบ complement อยู่ด้วยกัน 3 ระบบ ได้แก่ Classical pathway, Alternative pathway และ Lectin pathway โดยมีความแตกต่างกันเฉพาะที่การเริ่มต้นของการกระตุ้นเท่านั้น ซึ่งจะได้กล่าวโดยละเอียดในบทต่อไป (21)

2.3 Pentraxins เป็นโปรตีนกลุ่มที่มีรูปร่างเป็นห้าเหลี่ยม (pentameric protein) ที่สำคัญได้แก่ C-reactive protein (CRP), Serum amyloid P (SAP) ซึ่งเป็น short pentraxin และ Pentraxin 3 (PTX3) ที่เป็น long pentraxin โดย CRP และ SAP จัดอยู่ในกลุ่ม acute phase protein เนื่องจากสร้างขึ้นจากตับ ส่วน PTX3 นั้นไม่ได้เป็น acute phase protein และสร้างขึ้นจากเซลล์หลายชนิด เช่น dendritic cell, macrophage และ epithelial cell โดย Pentraxins ทำหน้าที่ในการกระตุ้น complement ผ่านทาง classical pathway โดยจับกับ C1q และทำให้เกิดการจับกินที่มีประสิทธิภาพ (opsonization) โดยการจับกับ Fc $\gamma$  receptor (22)

2.4 Lectin proteins เป็นโปรตีนกลุ่มที่มีรูปร่างคล้ายไม้กวาด กล่าวคือ ส่วนด้ามจะเป็นโปรตีนจำพวก collagen ซึ่งจะมีโครงเป็น Glycine-x-y โดย x และ y เป็นกรดอะมิโนคนละชนิดกัน และส่วนปลายไม้กวาดจะเป็นตุ่มที่เป็น carbohydrate receptor domain (CRD) ที่จะทำหน้าที่ในการเกาะกับ glycoprotein โดยมักจะจำเพาะต่อ glycoprotein บนผิวของเชื้อจุลชีพ โดยส่วนปลายนั้นหากอาศัยโมเลกุลแคลเซียม จะเรียกส่วนปลายนั้น